



**Juliana Sofia
Gomes da Silva**

**Estudos da reacção de Heck de
cinamilidenoacetofenonas com iodobenzenos**



**Juliana Sofia
Gomes da Silva**

**Estudos da reacção de Heck de
cinamilidenoacetofenonas com iodobenzenos**

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química Orgânica e Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica da Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto, Professora auxiliar e do Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

o júri

presidente

Prof. Doutor Augusto Costa Tomé

Professor Associado com Agregação do Departamento de Química da
Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva

Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Maria Alice Gonçalves Carvalho

Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade do Minho

Prof. Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto

Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

agradecimentos

À Doutora Diana Pinto, orientadora desta dissertação, desejo expressar o meu mais profundo agradecimento. A valiosa orientação científica e o apoio foram uma constante durante a realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Artur Silva, co-orientador desta dissertação, agradeço a orientação científica, o apoio, incentivo e amizade demonstrada durante estes dois anos.

À Universidade de Aveiro e ao seu Departamento de Química agradeço o apoio financeiro que tornou possível a realização deste trabalho.

Ao Dr. Hilário Tavares agradeço a disponibilidade que revelou na obtenção de espectros de RMN.

Aos colegas e amigos do laboratório de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, agradeço a ajuda, amizade, boa disposição e espírito de inter-ajuda demonstrada durante este período de convivência.

À minha querida amiga Catarina pelo apoio, sugestões e conhecimentos de carácter científico prestados ao longo da realização deste trabalho, e ainda pela amizade e bons momentos que tive o prazer de passar no laboratório de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro. Agradeço também por me teres ajudado nesta minha nova etapa. A tua oportunidade também chegará!

palavras-chave

(*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas, (2*Z*,4*E*)-1,3,5-triaril-2,4-pentadieno-1-onas
paládio, reacção de Heck, RMN

resumo

Esta dissertação consiste no estudo da reactividade de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas em reacção de Heck com iodetos de arilo. Este estudo foi dividido em duas partes: primeiro foram usadas as condições de adição desenvolvidas por Cacchi e posteriormente testaram-se as condições desenvolvidas por Jeffery para a reacção de Heck.

Este trabalho iniciou-se com o estudo da reacção de Heck nas condições de Cacchi para dois sistemas carbonílicos α,β - e $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados, as (*E*)-calconas e as (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas, respectivamente. A reacção da (*E*)-calcona com iodobenzeno originou o produto de adição na posição β e os seus isómeros *cis* e *trans*, em bons rendimentos, no entanto, com as (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas não se verificou a formação de qualquer produto. A segunda parte do estudo consiste no estudo da reacção de Heck das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas com iodetos de arilo nas condições de Jeffery, tendo-se obtido o produto de substituição na posição β com rendimentos baixos. A presença de diferentes grupos substituintes no anel B não mostrou qualquer alteração nos rendimentos dos produtos obtidos. A presença de um grupo dador de electrões no iodoareno provoca um ligeiro aumento no produto resultante da β -substituição.

Na caracterização estrutural dos compostos sintetizados recorreu-se a técnicas analíticas actuais, em especial através de estudos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) [espectros de ^1H , de ^{13}C e estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homo e heteronuclear e de efeito nuclear de Overhauser (NOESY)]. Os novos produtos obtidos foram igualmente caracterizados por espectrometria de massa.

keywords

(*E,E*)-cinnamylideneacetophenones, (2*Z*,4*E*)-1,3,5-triaryl-2,4-pentadiene-1-ones, palladium, Heck reaction, NMR

abstract

This dissertation reports the reactivity study of (*E,E*) – cinnamylideneacetophenones in Heck reaction with iodoarenes. This study is constituted by two parts: in the first part the Heck reaction under the Cacchi conditions was studied, while in the second part the Jeffery conditions were evaluated.

This work started by the study of the Heck reaction, under the Cacchi conditions of α,β - and $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl systems, (*E*)-chalcones and (*E,E*)-cinnamylideneacetophenones.

The Heck reaction of (*E*)-chalcone with iodobenzene gives the product of conjugate addition, in good yields, however with (*E,E*)-cinnamylideneacetophenones there is no reaction.

The second part of this study consists in the study of the Heck reaction with iodoarenes under Jeffery conditions, resulting in the substitution product at β -position of (*E,E*)-cinnamylideneacetophenone in low yields. The presence of different groups on B ring didn't show any influence in the formation yields of β -substituted cinnamylideneacetophenones. The presence of an electron-donating group in the iodoarene allows a slightly increase in the β -substitution product formation.

All the synthesised compounds were characterised using modern analytical techniques, with special emphasis on exhaustive nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic studies [^1H and ^{13}C spectra, two dimensional homonuclear and heteronuclear spectroscopy and NOESY]. All the new compounds were also characterized by mass spectrometry.

ABREVIATURAS

acac – Acetilacetato

Bu – Butilo

d – Dupleto

dd – Duplo dupleto

dba – Dibenzilidenoacetona

DBU – 1,8-Diazabicyclo [5.4.0]-undec-7-eno

DMA – Dimetilacetamida

DMD – Dimetildioxirano

DMF – *N,N*-Dimetilformamida

DPPF – Ferroceno de 1,1'-bis(difenilfosfina)

DPPP – Propano de 1,3-bis(difenilfosfina)

Et – Etilo

HMBC – Correlação heteronuclear, a longa distância, por detecção inversa

HMPA – Hexametilfosforamida

HSQC – Correlação heteronuclear por detecção inversa

NMP – *N*-metil-pirrolidona

OAc – Acetoxilo

OBn – Benziloxilo

OTf – Triflato

Ph – Fenilo

Pr – Propilo

Rf – Factor de retardo

RMN – Ressonância magnética nuclear

s – Singuleto

t.a. – Temperatura ambiente

tlc – Cromatografia de camada fina

ÍNDICE

Capítulo 1 – Introdução

1.1 – Química do paládio	5
1.2 – Reacção de Heck	5
1.2.1 – Alternativa de Jeffery para a reacção de Heck	7
1.2.2 – A influência dos substratos	7
1.2.3 – Mecanismo da reacção de Heck	8
1.2.4 – Reacção de Heck sob irradiação com microondas	13

Capítulo 2 – Estudos precedentes em compostos do tipo (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

2.1 – Síntese de 3- e 2-estirilcromonas	15
2.2 – Transformações em pirazolinas e/ou pirazóis	17
2.3 – Síntese de 4-aril-2-estiril-2,3-di-hidro-1,5-benzotiazepinas a partir da reacção da (<i>E,E</i>)-cinamilidenacetofenonas com 2-aminotiofenol e a sua conversão em 3-acetil-2-aril-2,3-di-hidrobenzotiazóis 2,2-disubstituídos	19
2.4 – Estudos de epoxidação	20
2.5 – Adição de nitrometano a (<i>E,E</i>)-cinamilidenoacetofenonas	24
2.6 – Objectivos	27

Capítulo 3 – Reactividade de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas em reacções de Heck

3.1 – Método de síntese de (<i>E,E</i>)-cinamilidenoacetofenonas	29
3.2 – Estudos da reacção de Heck	30
3.2.1 – Estudos da reacção de Heck usando o iodobenzeno	30
3.2.1.1 – Considerações mecanísticas	37
3.2.2 – Estudo da reacção de Heck com 4-iodoanisol	40
3.3 – Considerações finais	43

Capítulo 4 - Caracterização estrutural dos compostos sintetizados

4.1 – Introdução	46
4.2 – Caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN)	46
4.2.1 – Caracterização da 1,3,3-trifenil-1-propanona	46
4.2.2 – Caracterização da (2Z, 4E)-1,3,5-trifenil- 2,4-pentadieno-1-ona	49
4.2.3 – Caracterização da (2Z,4E)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)- 2,4-pentadieno-1-ona	53
4.2.4 – Caracterização da (2Z,4E)-1-fenil-3,5-(4-metoxifenil)- 2,4-pentadieno-1-ona	58
4.3 – Caracterização por Espectrometria de massa (EM)	61
4.3.1 – Caracterização da (2Z, 4E)-1,3,5-trifenil- 2,4-pentadieno-1-ona	61
4.3.2 – Caracterização da (2Z,4E)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)- 2,4-pentadieno-1-ona	62

Capítulo 5 – Parte Experimental

5.1 – Solventes, sílicas e equipamentos utilizados	66
5.2 – Síntese dos precursores	67
5.2.1 – Síntese de cinamaldeídos	67
5.2.2 – Síntese de (E,E)-cinamilidenoacetofenonas	69
5.2.3 – Síntese de (E,E)-nitrocinamilidenoacetofenona	70
5.3 – Estudos da reação de Heck	71
5.3.1 – Síntese de 1,3,3-trifenil-1-propanona	71
5.3.2 – Síntese de (2Z,4E)-1,3,5-triaril-2,4-pentadieno-1-onas	71
5.3.3 – Síntese de (2Z,4E)-1,5-diaril-3-(4-metoxifenil)- 2,4-pentadieno-1-onas	72

Capítulo 5 – Bibliografia	75
---------------------------	----

Capítulo 1

Introdução

1.1 – Química do paládio

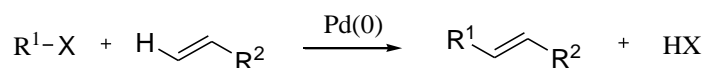
A química do paládio, apesar de recente, rapidamente tornou-se uma ferramenta indispensável em síntese orgânica. Actualmente, as reacções de acoplamento catalisadas por paládio são o método escolhido para a síntese de vários tipos de compostos biarílicos e heterobiarílicos. O número de aplicações da química do paládio para a síntese de compostos heterocíclicos tem crescido exponencialmente.¹

As características mais importantes são a versatilidade de estratégias que o paládio oferece para a formação de ligações carbono-carbono e a tolerância dos reagentes de paládio a vários grupos funcionais, tais como os grupos hidroxilo e carbonilo. Algumas reacções catalisadas por paládio ocorrem sem a protecção destes grupos funcionais e para além disso, os reagentes de paládio são pouco sensíveis ao ar, humidade e até mesmo a ácidos.²

No entanto, apesar de o paládio ser um metal nobre e caro, comparando com outros metais, tais como o ródio, platina ou ósmio, é muito mais barato e, para além disso, ainda não foram relatados casos de toxicidade.

1.2 – Reacção de Heck

A reacção de Heck é uma das reacções catalisadas por paládio mais conhecidas e, actualmente, é uma ferramenta indispensável em síntese de orgânica. Os haletos de arilo ou alcenilo reagem com alcenos na presença de quantidades catalíticas de paládio, ocorrendo a substituição do haleto pelo grupo alcenilo (*Esquema 1*).³ A reacção de Heck é usada em alcenos simples, alcenos aril-substituídos e em alcenos substituídos, tais como os acrilato de alquilo ou arilo, éteres vinílicos e *N*-vinilamidas.



R^1 = alcenil, aril; R^2 = aril, alquil, OR, CO_2R , etc; X = I, Br, OTf

Esquema 1

Convencionalmente a reacção de Heck consiste na combinação de um haleto de arilo ou alcenilo, devidamente substituído, com um ligeiro excesso de alceno e uma base, geralmente uma amina, na presença do sistema catalítico Pd(0)/triarilfosfina, em atmosfera inerte.⁴

A reacção de Heck é catalisada por complexos de paládio com sistema de ligandos de fósforo na esfera de coordenação ou fosfina livre. Os ligandos de fósforo são, normalmente, usados para estabilizar os complexos de Pd(0) formados durante a reacção e assim, prevenir a formação do “paládio preto” que é considerado um catalisador inactivo.² No entanto, em 1991, Cabri e colaboradores demonstraram que a utilização de ligandos de fosfina bidentados, tais como a DPPP e a DPPF, na reacção de triflatos de arilo com olefinas deficientes em electrões é bem sucedida.⁵

Os catalisadores de paládio(0) necessários neste tipo de reacção são obtidos comercialmente ou então, são preparados *in situ* a partir do precursor paládio(II). Como exemplos de reagentes temos o PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{acac})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ⁶ que estão disponíveis comercialmente e são frequentemente usados como catalisadores na reacção de Heck. No entanto, pode-se partir também, de fontes de Pd(0) tais como, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ou ainda o Pd em carvão.

Na reacção não é necessária a presença de uma base muito forte, podendo ser a Et_3N , NaOAc , K_2CO_3 ou uma solução aquosa de Na_2CO_3 , sendo a Et_3N a mais usada. Esta base tem como função neutralizar os protões ácidos resultantes do acoplamento e para além disso, tem um papel importante na diminuição da velocidade de reacção no passo correspondente à adição oxidativa. A temperatura de reacção varia consoante o haleto de

arilo usado na reacção, sendo que os menos reactivos necessitam de temperaturas superiores a 120°C, sendo este o caso dos cloretos de arilo.⁷

Num estudo pioneiro, para a elucidação das possibilidades de promover a actividade catalítica e a produtividade na reacção de Heck, Spencer⁸ em 1980, mostrou que a arilação das olefinas com haletos de arilo activados pode ocorrer com menores quantidades de catalisador se forem usados solventes apróticos, tais como, a DMF, HMPA, DMA e NMP.^{7,9}

1.2.1 – Alternativa de Jeffery para a reacção de Heck

Em 1996, Jeffery determinou uma alternativa às condições convencionais da reacção de Heck, que consistia num procedimento de transferência de fase, onde a adição de sais quaternários de amónio levou a um aumento da reactividade e da selectividade, quando comparado com o método convencional de Heck.¹¹⁻¹⁴ São necessárias condições apropriadas para uma maior eficiência dos sais de tetralquilamónio. Estas condições variam consoante a natureza da base usada. Assim, quando são usadas bases inorgânicas, tais como KOAc e NaOAc, é necessária a presença de água, enquanto bases orgânicas, tais como as aminas, requerem um meio anidro.^{10,12,13} O mecanismo proposto para explicar o aumento da velocidade de reacção consiste no facto dos sais de tetralquilamónio acelerarem a regeneração da espécie de paládio(0).¹⁰

1.2.2 – A influência dos substratos

Os substratos usados neste tipo de transformações são compostos halogenados em que a sua reactividade segue a seguinte ordem: I > Br >>> Cl. Podendo ser usada uma grande variedade de haletos, é necessário ter em atenção que haletos de alquilo com hidrogénios na posição β podem sofrer processos de eliminação e que os arenos fluorados e clorados não são substratos usados com sucesso, uma vez que possuem reactividades mais baixas que os respectivos derivados iodados e bromados.^{6,14,15}

Quando são usados haletos de arilo menos reactivos, como é o caso dos cloretos, as condições de reacção são mais agressivas, sendo necessária a presença de ligandos de fosfina ricos em electrões e estereamente impedidas, tais como, a $P(t\text{-Bu})_3$ e a $P(\text{ciclo-hexil})_3$. Este aumento da reactividade deve-se a uma maior facilidade da adição oxidativa do haleto de arilo ao centro de paládio rico em electrões.^{15,16}

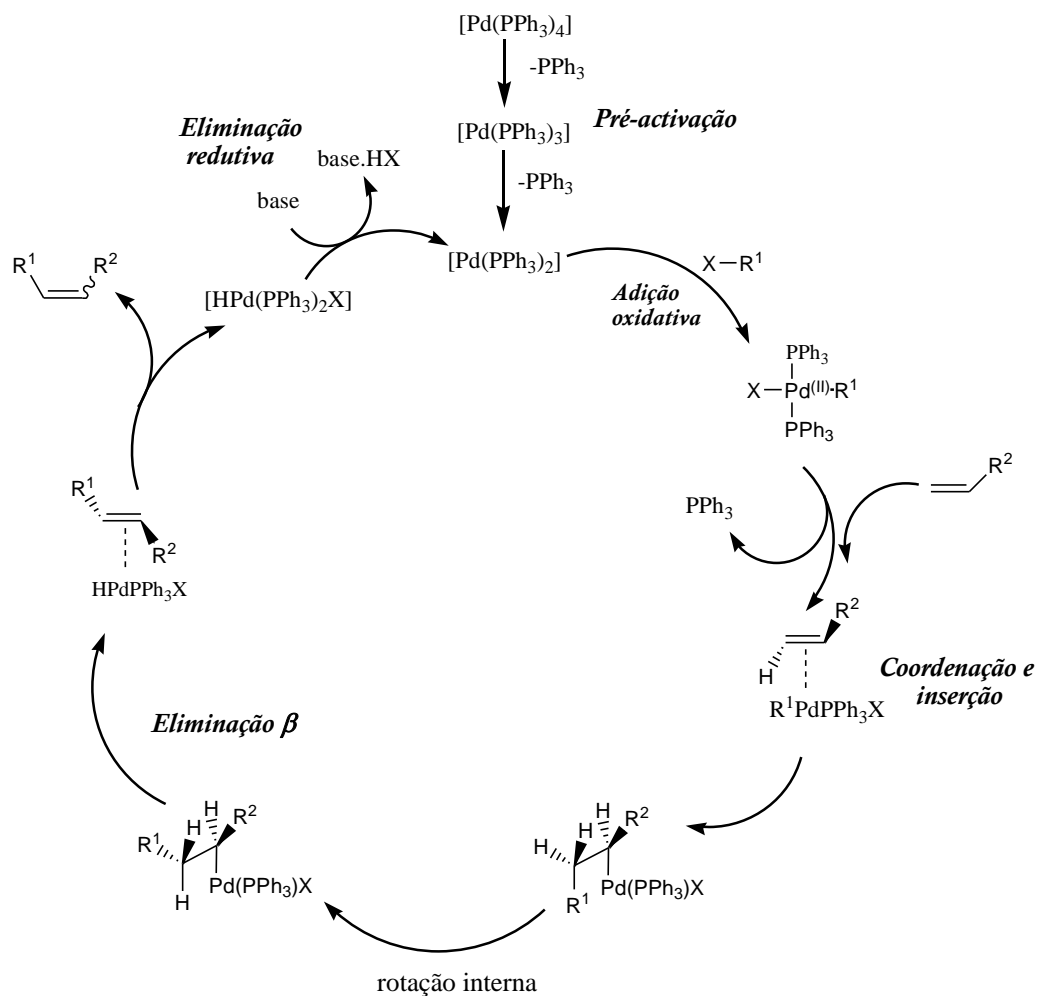
Alguns estudos demonstraram que as reacções de iodetos de arilo catalisadas por $\text{Pd}(0)$ podem ocorrer na ausência de ligandos de fosfina, uma vez que em alguns casos ocorre a diminuição da velocidade da reacção ou então, os rendimentos obtidos são inferiores. No entanto, a reacção com brometos de arilo requer, geralmente, a presença de ligandos de fosfina. Nestes tipos de reacção são formados sais de fosfónio pela reacção da trifenilfosfina com este tipo de derivados iodados e bromados.^{17,18,19}

Quando ambos os substituintes, iodo e bromo estão presentes no grupo arilo, a catálise por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ é selectiva para a posição iodada. O bromo pode reagir subsequentemente com mais uma molécula de alceno se uma triarilfosfina for adicionada ao catalisador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.^{20,21}

A utilização de triflatos de arilo e vinilo como substratos em reacções de Heck tem sido cada vez mais frequente e uma vasta gama de reagentes têm sido estudados.

1.2.3 – Mecanismo da reacção de Heck

Desde que foi desenvolvido por Heck, o mecanismo proposto para a reacção entre um haleto de alquilo ou arilo e um alceno tem sido objecto de vários estudos. No entanto, o mecanismo normalmente aceite é o representado no **Esquema 2**.^{22,23,24,25}



Esquema 2

O mecanismo inicia-se com a *pré-ativação* do complexo de paládio, havendo a redução de Pd(II) a Pd(0). Esta é uma espécie cataliticamente activa, insaturada com 14 electrões e geralmente coordenada com ligandos deficientes em electrões, que normalmente é gerada *in situ*.²³ Os ligando mais eficientes nas reacções de Heck são os ligandos de fosfina monodentados e bidentados e os derivados de 1,10-fenantrolina.²³

Os catalisadores mais frequentemente usados em reacções de Heck são o Pd(OAc)₂ e o Pd(Cl₂)(PPh₃)₂, sendo estes reduzidos no meio reaccional a partir da oxidação dos substratos, aminas, fosfinas, compostos organometálicos, etc.

Quando é utilizado um complexo de Pd(0), tal como, o tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) este é cataliticamente activado através de nova perda de um ligando de fosfina ficando na forma de bis(trifenilfosfina)paládio(0) passando directamente à adição oxidativa sem sofrer redução.

A redução de Pd(II) a Pd(0) é normalmente acompanhada pelo ciclo catalítico da fosfina. A redução é acompanhada por nucleófilos duros, tais como os iões hidróxido, alcóxido e, em alguns casos iões fluoreto, na presença de água.⁷ Assim, provavelmente o nucleófilo ataca a fosfina coordenada, que pode ser vista como uma substituição nucleofílica a um átomo de fósforo. Contrariamente ao que seria esperado, fosfinas dadoras de electrões seriam mais susceptíveis a oxidação, neste processo, a presença de grupos sacadores de electrões na fosfina aumenta a velocidade da reacção, possivelmente porque o ataque nucleofílico a um átomo de fósforo mais electrofílico é facilitado.⁷

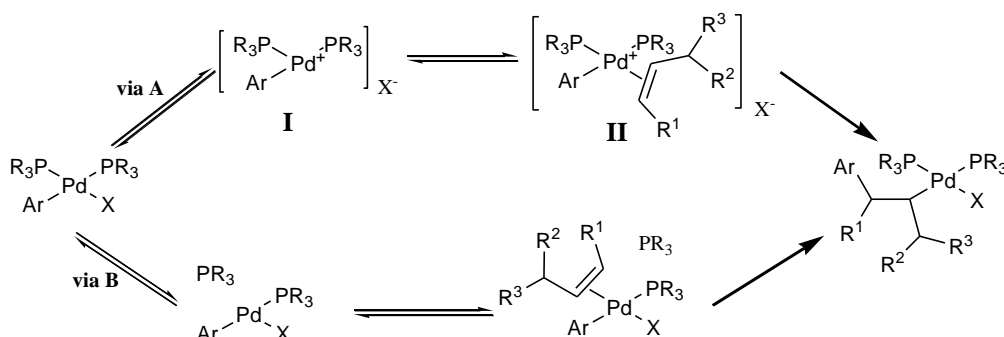
Após a formação *in situ* da espécie activada de Pd(0) ocorre então a segunda etapa do ciclo catalítico, que corresponde à **adição oxidativa** do haleto de arilo ao complexo de Pd(0). Existem várias formas desta transformação ocorrer.

Excepto para o caso de alguns iodetos de arilo, a presença de ligandos é necessária para a adição oxidativa de RX ao complexo de paládio(0). Esta espécie tem carácter nucleofílico e rica em electrões e possui locais livres para que o electrófilo orgânico R-X sofra adição oxidativa para originar o complexo intermediário *trans* RPdXL₂ onde o grupo R (arilo ou vinilo) está ligado por uma ligação σ ao Pd(II). O isómero *trans* forma-se a partir do isómero *cis* termodinamicamente menos estável.²⁶

A terceira etapa do ciclo catalítico é a **coordenação do alceno e a inserção** na ligação Pd-arilo. Este passo é determinante para a regio- e estereoquímica do produto resultante. O processo de inserção requer que o complexo metálico, o alceno e o hidrogénio constituam uma geometria co-planar. Assim, o processo de inserção é estereosselectivo, ocorrendo uma adição-*syn*.²³ O paládio forma um complexo π com alceno, após a dissociação de trifenilfosfina e posteriormente por adopção de orientação *cis* do alceno e dos ligandos arílicos ocorre a inserção migratória. Assim, o alceno insere-se na

ligação σ aril-paládio através de adição *syn* originando o complexo σ -alquilpaládio.² A adição de paládio ao alceno ocorre no carbono mais rico em electrões sendo o grupo arilo ligado ao carbono menos substituído.²³ Esta adição-*syn* pressupõe a rotação da ligação carbono-carbono da espécie σ -alquilpaládio, antes de ocorrer a eliminação β .

O mecanismo de Heck normalmente aceite para a **coordenação e inserção** sofreu várias alterações a partir dos estudos desenvolvidos por Ozawa *et al.*²⁷ e por Cabri e Candiani.²³ Estes estudos mostram um alargamento para o mecanismo (**Esquema 3**) correspondente a esta transformação que consiste em duas vias, a **via A** e **via B**.²⁵



Esquema 3

A **via A** envolve uma espécie catiónica. Esta via consiste na dissociação do haleto (triflato) do complexo ArPdL₂ originando o complexo de Pd(II) catiónico tri-coordenado com 14 electrões (**I**) e o contra-íão X⁻. Posteriormente, por coordenação da olefina na posição livre do complexo ArPdL₂ resulta o complexo com 16 electrões (**II**). Por inserção da olefina na ligação Pd-R¹ ocorre o restabelecimento da ligação Pd-X originando o complexo pretendido. Através desta via os ligandos bidentados quirais de fosfina permanecem coordenados ao centro de paládio maximizando a síntese assimétrica na formação do produto.^{23,25,28}

No entanto, se for seguida a **via B**, inicialmente ocorre a dissociação de um dos ligandos de fosfina resultando numa espécie neutra, a associação e complexação da olefina

na posição livre origina o complexo neutro. Este, por inserção do alceno na ligação Pd-R¹ e re-complexação do ligando de fosfina, origina também o complexo pretendido. A saída do ligando de fosfina diminui a indução assimétrica.^{23,25}

A natureza do halogénio (ou triflato) no complexo de paládio pode ter também uma função determinante no mecanismo que é seguido. Alguns estudos demonstraram que a reactividade dos complexos catiónicos e do complexo neutro são dependentes da natureza electrónica do substrato alceno. Alcenos ricos em electrões reagem mais rapidamente com complexos de paládio catiónicos e contrariamente, a reacção de substratos deficientes em electrões é mais rápida quando são usados complexos de paládio neutros. Assim, devido à instabilidade da ligação Pd-OTf, as reacções que contém triflatos de arilo seguem a via catiónica uma vez que o triflato dissocia-se mais facilmente que a fosfina.^{23,29} A adição de agentes removedores de halogéneos, tais como sais de prata, leva à captação dos haletos formados possibilitando a substituição da ligação Pd-X por uma mais lábil. Assim, desde que o X⁻ seja removido do complexo de paládio temos o mecanismo catiónico. Quando um excesso de iões haleto é adicionado à espécie Pd-OTf é seguida a **via B** desde que os iões haletos retirem o triflato do centro do paládio, formando uma ligação mais forte Pd-X.^{23,25}

O grupo de Åkermark³⁰ também investigou o efeito do contra-ião na regiosselectividade da reacção de Heck. A reacção de uma espécie catiónica de paládio com alcenos ricos em electrões resultou principalmente na formação de produtos de α-substituição, enquanto a β-substituição é predominante na reacção de Heck com substratos pobres em electrões.

A quarta etapa do ciclo catalítico consiste na **eliminação de hidrogénio β**, em posição β relativamente ao paládio, com formação de um novo complexo de paládio. A eliminação do hidrogénio β é estereosseletiva e ocorre de forma *syn*, e a sua eficiência está relacionada à dissociação da olefina do complexo hidrogénio-paládio(II). A eliminação β é um processo reversível e a dissociação lenta pode determinar a formação de vários produtos devido à isomerização da dupla ligação. Pode-se evitar esta desvantagem em reacções entre olefinas e haletos de arilo, adicionando sais de Ag(I) ou Tl(I).²³

Como última etapa do ciclo catalítico temos a *eliminação redutiva* que consiste no processo de regeneração do paládio(0). A presença de uma base é necessária para a transformação de $L_2Pd(H)X$ no complexo $Pd(0)L_2$ inicial. A base diminui a velocidade de reacção da adição oxidativa com $R-X$ estabilizando o complexo aniónico e acelerando o passo determinante do ciclo catalítico, ou seja, a reacção da olefina com o complexo $RPd(OAc)(PPh_3)$. Este duplo efeito da base favorece um ciclo catalítico mais eficiente uma vez que faz com que todos os passos ocorram à mesma velocidade. As bases mais usadas são as triálquilaminas, tais como, a Et_3N , iPr_2NEt ou então os sais inorgânicos $AcONa$, K_2CO_3 , etc. No entanto, têm sido obtidos bons resultados com as “esponjas de protões” e os sais $Ag(I)$ e $Tl(I)$.²³

1.2.4 – Reacção de Heck sob irradiação com microondas

Du e Wang³¹ demonstraram que a irradiação com microondas pode promover eficientemente a reacção de Heck usando o sistema catalítico $Pd(OAc)_2/K_3PO_4$. O uso da tecnologia de microondas tem como vantagens o facto de não ser necessária a presença de um ligando ou de aditivo; a obtenção de bons rendimentos;³¹ a redução do tempo de reacção (20-25min);³² e evita-se o uso de solventes tóxicos,³³ podendo usar-se água e não sendo necessária uma atmosfera inerte. Em alguns casos é possível a reciclagem do catalisador empregue.³⁴

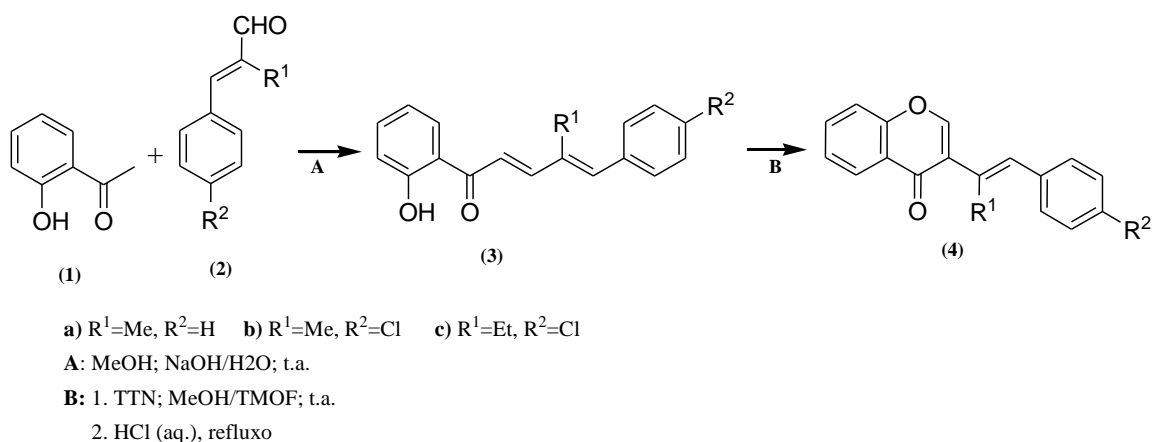
Capítulo 2

Estudos precedentes em compostos do tipo (E,E)-cinamilidenoacetofenona

As (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas são conhecidas como cetonas insaturadas e em 1895 foi reportada a síntese da cinamilidenoacetofenona não substituída.³⁵ Desde então, tendo sido descrita a síntese e transformações químicas de vários derivados, nomeadamente pelo grupo de investigação do Prof. Silva.

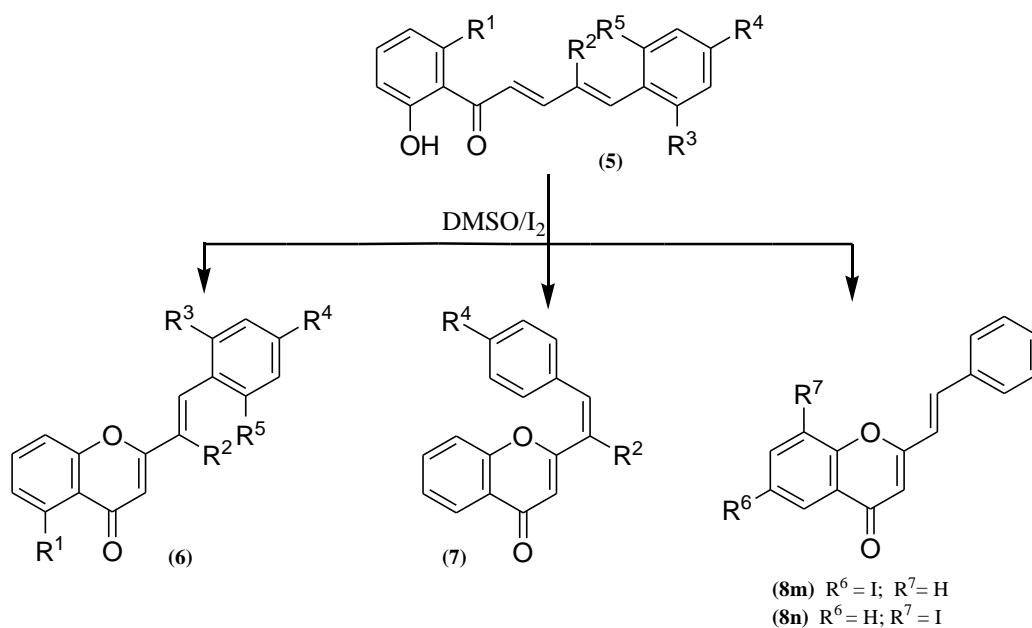
2.1 – Síntese de 3- e 2-estirilcromonas

Um dos primeiros estudos desenvolvidos data de 1997 e foi desenvolvido por Silva *et al*³⁶ e consiste na síntese de (*E*)-3-estirilcromonas a partir da oxidação das 4-alquil-2'-hidroxi-2-cinamilidenoacetofenonas. As (*E,E*)-4-alquil-2'-hidroxi-2-cinamilidenoacetofenonas (**3**) são obtidas a partir da condensação aldólica da 2'-hidroxiacetofenona (**1**) e de cinamaldeídos (**2**) adequadamente substituídos. Posteriormente, sofrem rearranjo oxidativo na presença de trinitrato de tálio(III), originando as 3-estirilcromonas (**4**) por tratamento do intermediário obtido com ácido clorídrico (*Esquema 4*).



Esquema 4

Um ano depois o mesmo grupo conseguiu desenvolver um novo método de síntese de (*E*)-2-estirilcromonas (**8m**, **8n**) a partir da ciclização oxidativa de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas não substituídas nas posições vinílicas. No entanto, quando temos um grupo alquilo na posição γ (**5f-h**) são obtidas as (*E*)- e (*Z*)-2-estirilcromonas (**6f-h**) e (**7f-h**), respectivamente (*Esquema 5*).³⁷



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
a)	H	H	H	H	H
b)	H	H	Cl	H	H
c)	H	H	H	Cl	H
d)	H	H	Cl	Cl	H
e)	H	H	Cl	H	Cl
f)	H	Me	H	H	H

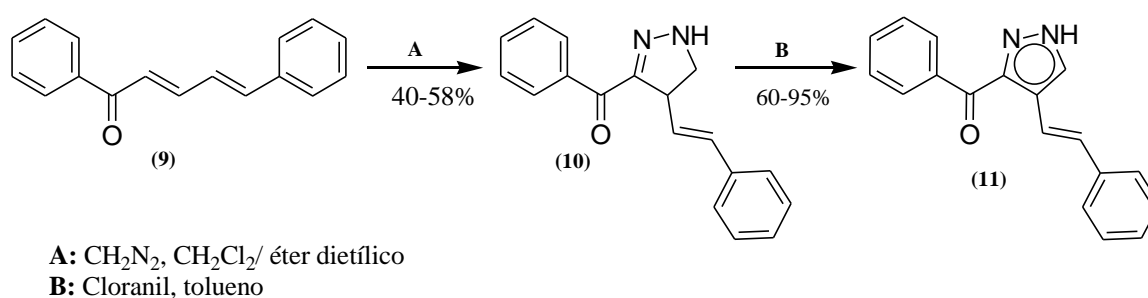
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
g)	H	Me	H	Cl	H
h)	H	Et	H	Cl	H
i)	OBn	H	H	H	H
j)	OBn	Me	H	H	H
k)	OBn	Hexil	H	H	H
l)	OBn	Me	H	<i>t</i> -Bu	H

Esquema 5

Ambos os estudos demonstram a importância das (*E,E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas como precursores na síntese de análogos das (*E*)- e (*Z*)-2- e (*Z*)-3-estirilcromonas. As 2-estirilcromonas encontram-se na natureza e têm sido intensamente estudados devido às suas potenciais aplicações na indústria farmacêutica, principalmente como agentes citotóxicos, anti-cancerígenos, antitumorais e anti-alérgicos.^{38,39,40}

2.2 – Transformações em pirazolinas e/ou pirazóis

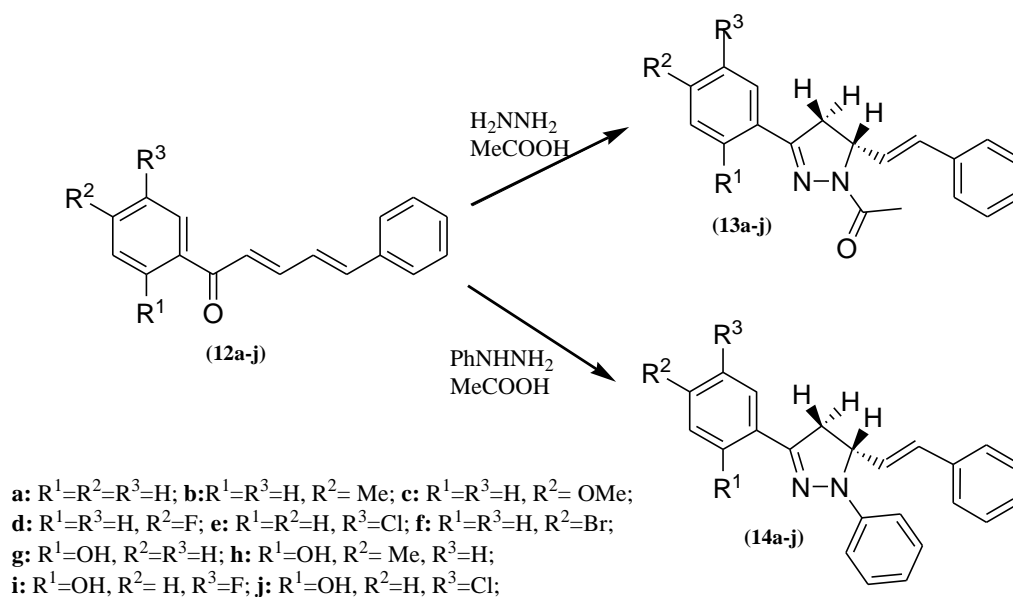
Para além das transformações anteriores, também foi estudada a cicloadição 1,3-dipolar de diazometano às (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas para a síntese de 2-pirazolinas (**10**) que depois por oxidação originam 3(5)-benzoil-4-estirilpirazóis (**11**) (*Esquema 6*). A síntese destes compostos é importante uma vez que podem ser usados como precursores na síntese de análogos de cizorlitina. A cizorlitina é um analgésico forte obtido como mistura racémica a partir da redução do 3-benzopirazol apropriado.⁴¹



Esquema 6

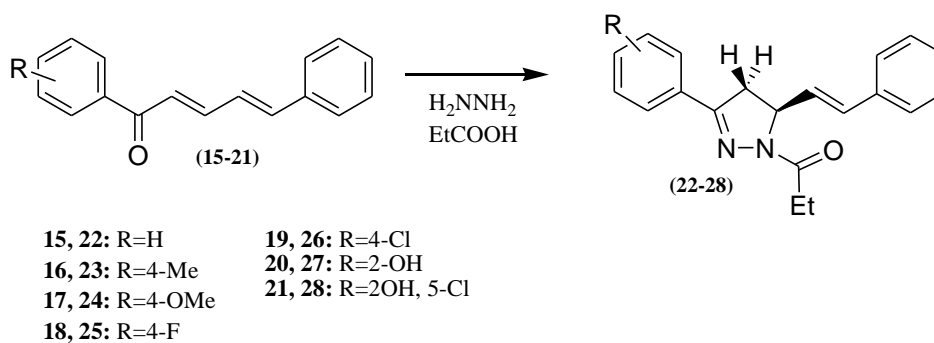
Para além dos pirazóis, também as pirazolinas apresentam actividade biológica, tal como actividade antitumoral, antifúngica, antiviral, antituberculose e também como um agente insecticida⁴², o que torna a sua síntese um objecto de estudo importante.

Silva *et al*⁴³ desenvolveram também um novo método de síntese de 1-acetil-3-aril-5-estiril-2-pirazolinas (**13a-j**) e 3-aril-5-estiril-1-fenil-2-pirazolinas (**14a-j**) a partir da reacção de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas com hidrato de hidrazina e fenil-hidrazina, respectivamente (*Esquema 7*). Posteriormente, estes compostos foram oxidados com cloranil originando os respectivos pirazóis, método desenvolvido anteriormente pelo mesmo grupo.



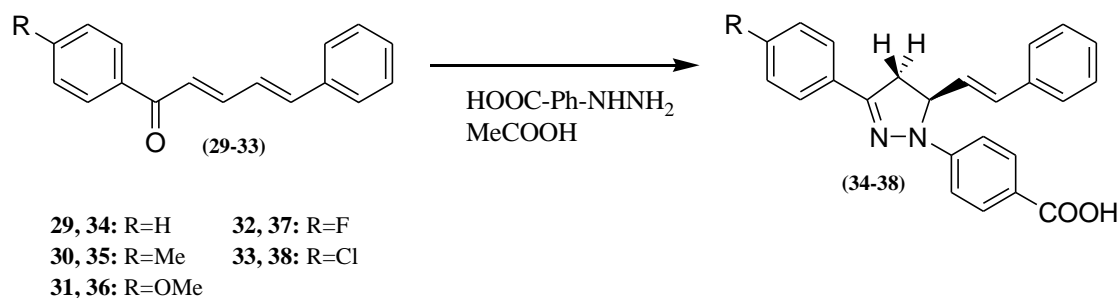
Esquema 7

Como continuação dos estudos efectuados anteriormente, Lévai⁴⁴ verificou que a reacção de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**15-21**) com hidrato de hidrazina em ácido propiónico origina a 3-aryl-5-estiril-1-propionil-2-pirazolinas (**22-28**) em bom rendimento (*Esquema 8*).



Esquema 8

No entanto, as (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**29-33**) reagem também com a 4-carboxifenil-hidrazina originando as 3-aryl-1-(4-carboxifenil)-5-estiril-2-pirazolinas (**34-38**), em bons rendimentos (*Esquema 9*).⁴⁴

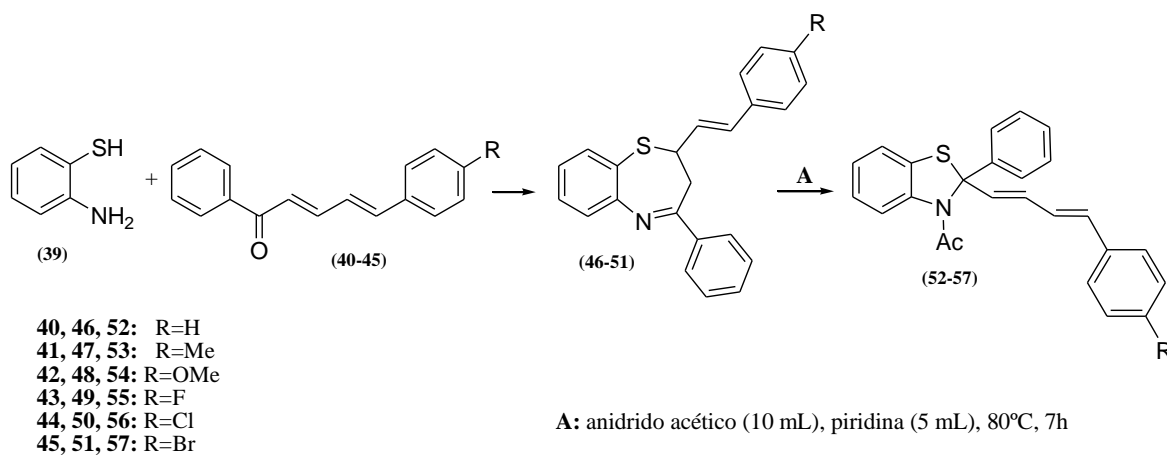


Esquema 9

2.3 – Síntese de 4-aryl-2-estiril-2,3-di-hidro-1,5-benzotiazepinas a partir da reacção da (*E,E*)-cinamilidenacetofenonas com 2-aminotiofenol e a sua conversão em 3-acetil-2-aryl-2,3-di-hidrobenzotiazóis 2,2-disubstituídas

Em 2004 Lévai⁴⁵ estudou a reacção das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas com 2-aminotiofenol (**39**), em etanol e ácido acético, tendo obtido as 4-aryl-2-estiril-2,3-di-hidro-1,5-benzotiazepinas (**46-51**). Estas, por sua vez, em condições de acetilação sofrem contracção do anel originando os 3-acetil-2-aryl-2,3-di-hidrobenzotiazóis 2,2-disubstituídos (**52-57**) (*Esquema 10*).

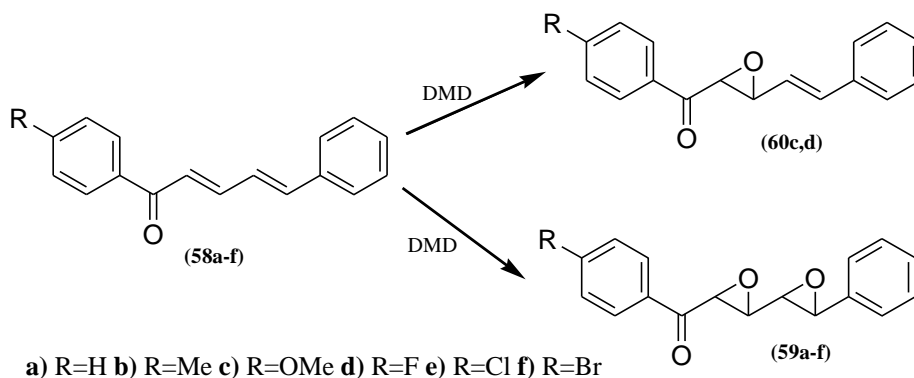
As benzodiazepinas apresentam uma importante actividade biológica, um dos exemplos é a clozapina que é usada como agente anti-psicótico, tal como a quetiapina e a clotiapina.⁴⁶



Esquema 10

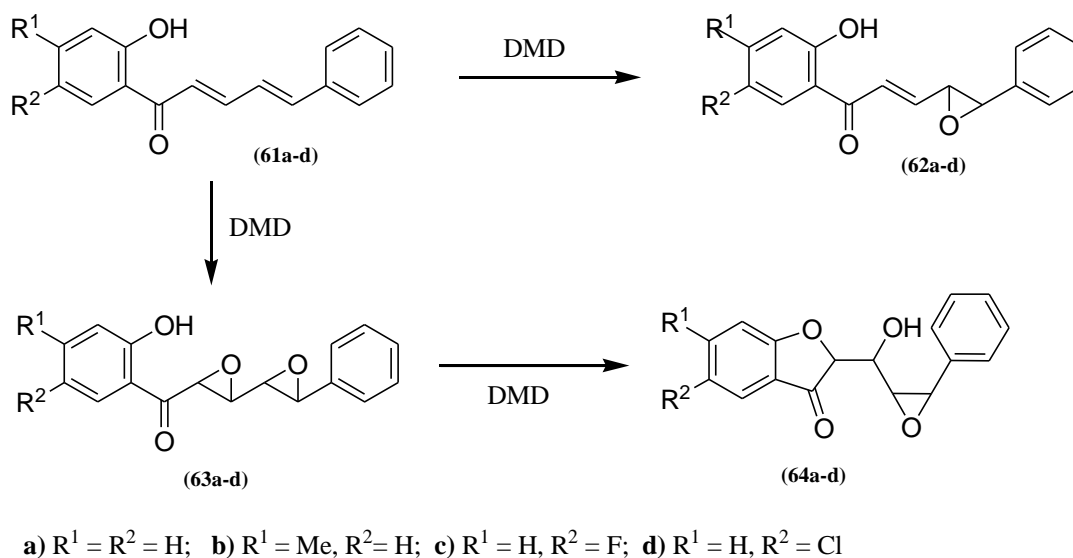
2.4 – Estudos de epoxidação

A epoxidação das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas também tem sido estudada pelo grupo nosso grupo de investigação. Assim, durante os estudos de epoxidação verificaram que as (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**58a-f**) sofrem oxidação originando misturas diastereoméricas de $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diepóxidos (**59a-f**) quando é usado um excesso de dimetildioxirano.⁴⁷ No entanto, quando é usado um equivalente de DMD podem ser obtidos os α,β -monoepóxidos (**60c,d**) como compostos minoritários (*Esquema 11*).



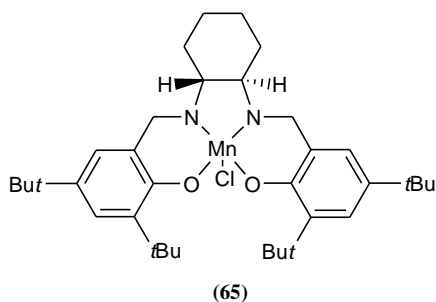
Esquema 11

A oxidação de (*E,E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas (**61a-d**) com o dimetildioxirano leva à formação de uma mistura diastereomérica dos diepóxidos $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ (**63a-d**) e também como produtos minoritários os monoepóxidos γ,δ (**62a-d**). Os diepóxidos são depois transformados nos derivados de cumaranonas (**64a-d**) (*Esquema 12*) durante a sua purificação por cromatografia em sílica provavelmente devido ao carácter ácido da sílica. Este facto deve-se à labilidade destes epóxidos que facilmente ciclizam. Apenas se verifica a formação dos monoepóxidos (**62a-d**) a partir das (*E,E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas uma vez que a ligação de hidrogénio aumenta a reactividade da ligação γ,δ com DMD.⁴⁷

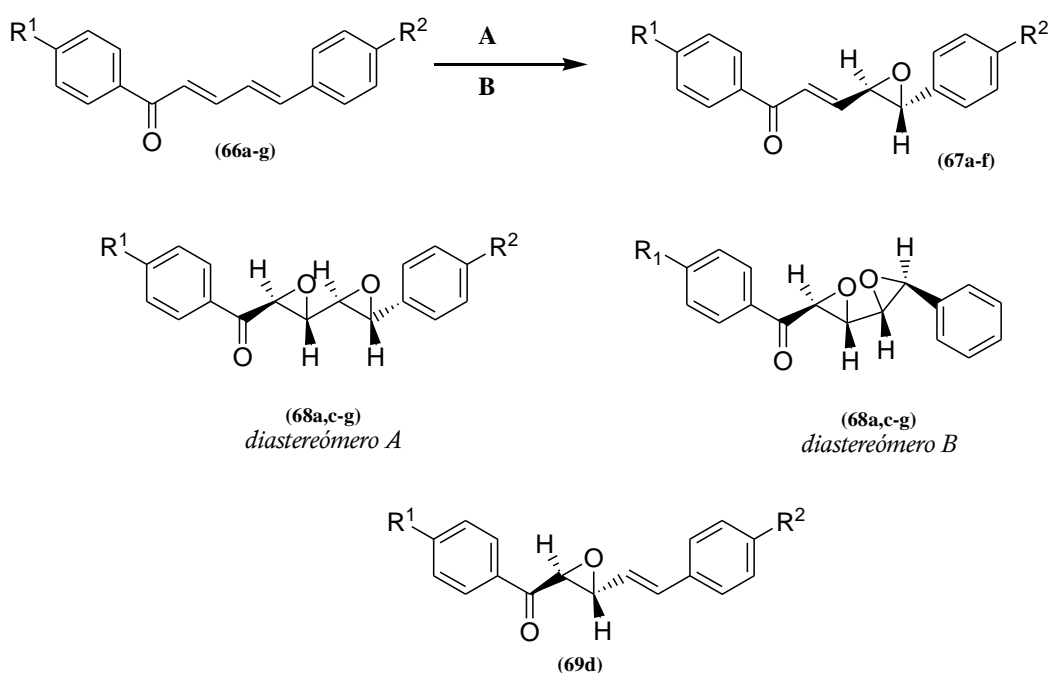


Esquema 12

Posteriormente, Silva *et al*⁴⁸ verificaram a epoxidação assimétrica das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas na presença do catalisador de Jacobsen (**65**) e dos oxidantes peróxido de hidrogénio e iodosilbenzeno. As (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**66a-g**) são epoxidadas, sendo obtidos os γ,δ -monoepóxidos (**67a-f**) e uma mistura diastereomérica de $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diepóxidos (**68a,c-g**). A formação dos monoepóxidos pode dever-se ao carácter electrofílico da ligação dupla γ,δ , uma vez que os complexos de salen-Mn^{III} demonstram maior afinidade para ligações com elevada densidade electrónica.



No entanto, para o caso da (*E,E*)-4-nitrocinamilidenoacetofenona (**66d**) verifica-se a formação do α,β -monoepóxido (**69d**), que não é isolável devido ao efeito do sacador de electrões do grupo nitro que sobrepõe o efeito do grupo carbonilo tornando a ligação dupla α,β mais nucleofílica (*Esquema 13*).



A: catalisador **4**, 1 MeIm, H₂O₂, MeOH/CH₂Cl₂ (1:1)

B: catalisador **4**, PyNO, MeCN

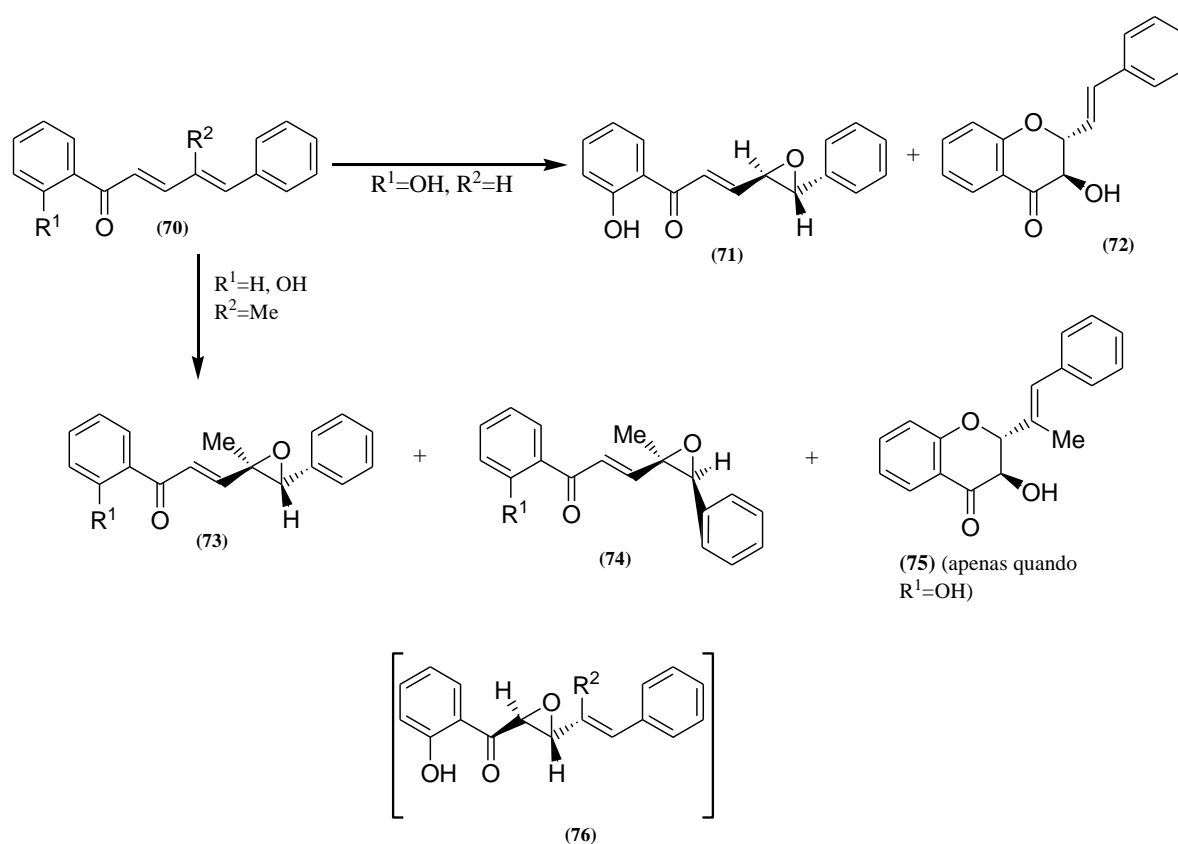
a: $R^1=R^2=H$; **b:** $R^1=H$, $R^2=OMe$; **c:** $R^1=H$, $R^2=Me$; **d:** $R^1=H$, $R^2=NO_2$

e: R¹=OMe, R²=H; **f:** R¹=Me, R²=H; **g:** R¹=NO₂, R²=H; **h:** R¹=H, R²=OH;

Esquema 13

O mesmo grupo estudou a epoxidação das (*E,E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas, tendo obtido os γ,δ -monoepóxidos e também as (*E*)-2,3-*trans*-3-hidroxi-2-estiril-4-cromanonas, que resultam da ciclização *in situ* da 2,3-epoxi-1-(2-hidroxifenil)-5-fenil-4-penteno-1-onas (**Esquema 14**).

No estudo de epoxidação de (*E,E*)-4-metilcinamilidenoacetofenonas verificaram, que a presença do grupo metilo na unidade vinílica permite a formação dos diastereómeros dos γ,δ -monoepóxidos (**73**) e (**74**) (**Esquema 14**).⁴⁸

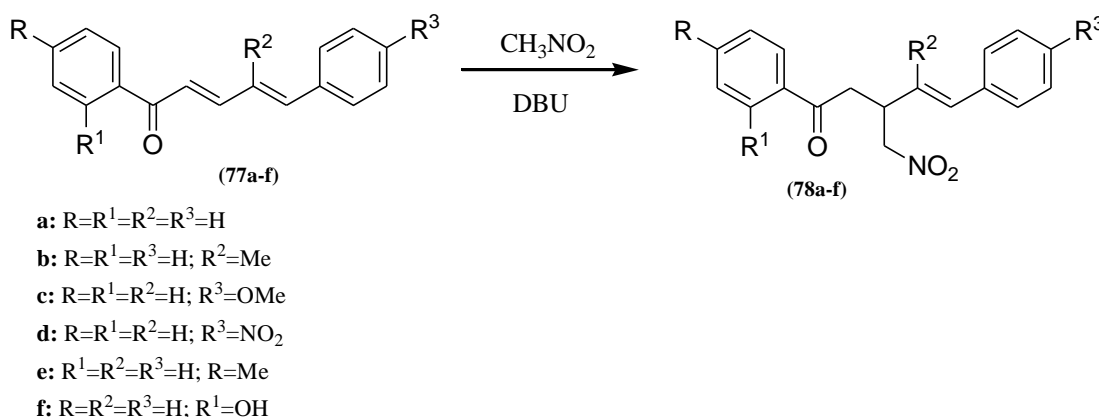


Esquema 14

2.5 – Adição de nitrometano a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

As (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas já foram sujeitas a estudos de adição conjugada com diferentes nucleófilos, tendo sido os resultados estendidos a outros tipos de sistemas conjugados.⁴⁹ Esta literatura refere que a adição conjugada ocorre sempre num processo de adição 1,4. Kohler e Butler^{49b} também demonstraram a importância do grupo carbonilo na selectividade 1,4.

Salvador⁵⁰ realizou um estudo de adição conjugada de nitrometano a derivados de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**77a-f**) na presença de DBU obtendo o produto resultante da adição conjugada, as (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**78a-f**) (*Esquema 15*).

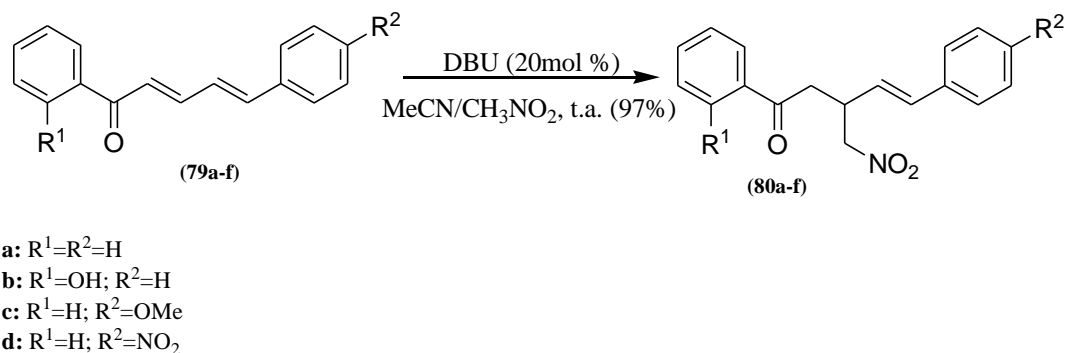


Esquema 15

As condições de reacção usadas permitiram a obtenção dos compostos (**78a-f**) em rendimentos moderados. A reacção é totalmente regioselectiva e apenas os produtos resultantes da adição 1,4 são obtidos, mesmo no caso dos substratos (**77d**) que apresentam grupos sacadores de electrões na posição 4 do anel B. Apenas a 2'-hidroxicinamilidenoacetofenona (**77f**) se mostrou pouco reactiva nestas condições.⁵⁰

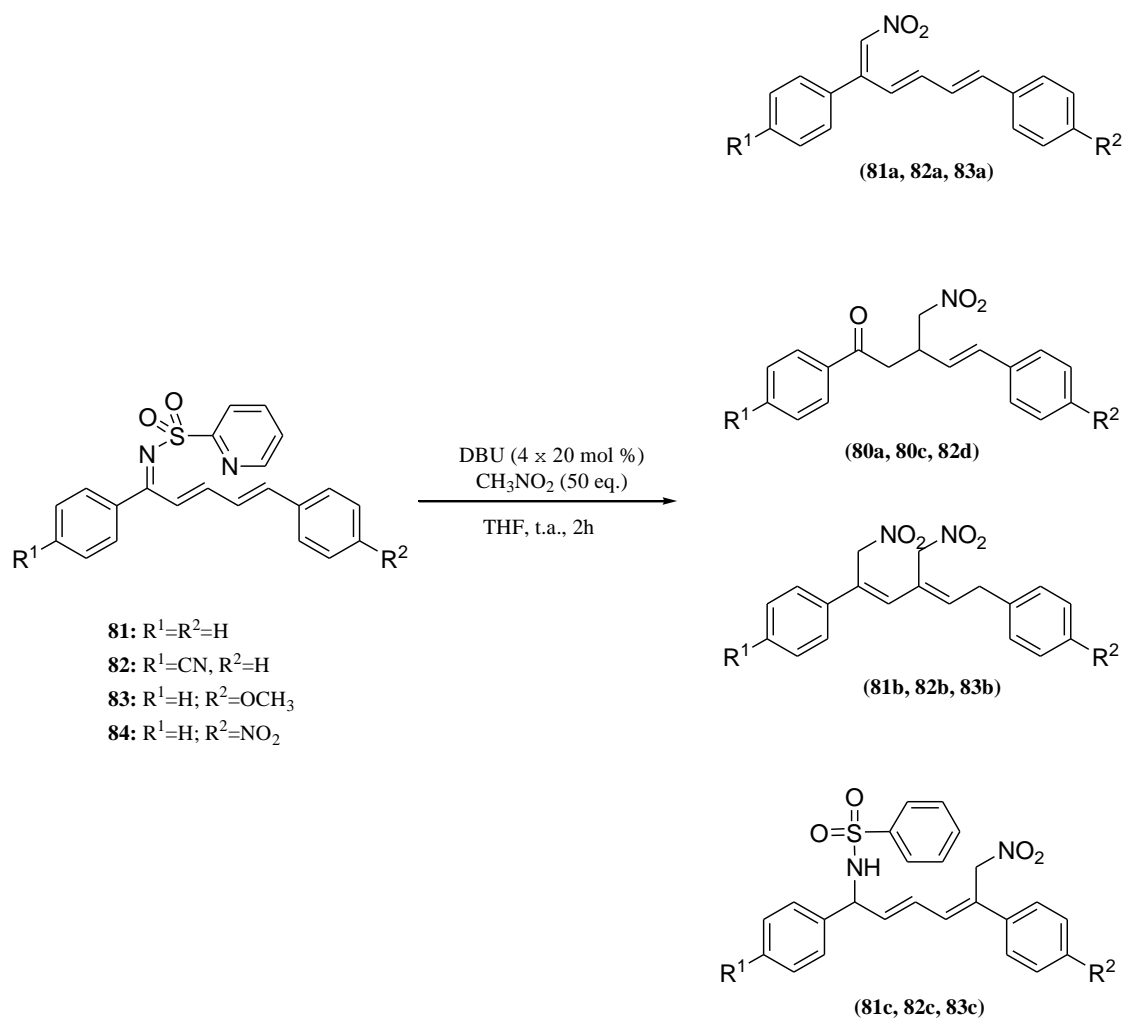
Como continuação do estudo anterior, Pereira⁵¹ optimizou as condições desenvolvidas anteriormente por Salvador⁵⁰, obtendo assim, melhores rendimentos de

(**80a-f**) na presença de 20 mol% de DBU e usando como solvente a mistura MeCN/CH₃NO₂ (1:1), à temperatura ambiente (*Esquema 16*). Estas condições foram também aplicadas aos derivados de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas incluindo as 2'-hidroxycinamilidenoacetofenonas.



Esquema 16

Embora, as cetonas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas originem exclusivamente produtos resultantes da adição 1,4, as características electrónicas destes sistemas policonjugados podem ser modulados alterando a função cetónica com um grupo sulfonilimina. Neste caso a regioselectividade da reacção é alterada e a adição de nitrometano, catalisada por base, origina o produto da adição-1,2 (**81a**, **82a**, **83a**) (com perda do grupo sulfonamida), o produto da adição 1,4 à cetona insaturada (**80a**, **80c**, **82d**), o produto da bis-adição 1,2- e 1,4- (**81b**, **82b**, **83b**) (com perda do grupo sulfonamida) e a ena-mina resultante da adição 1,6 (**81c**, **82c**, **83c**) numa razão 12:14:14:60 (*Esquema 17*).



Esquema 17

O estudo do efeito dos substituintes na regioselectividade desta reacção demonstrou que substratos com substituintes arilo mais electrofilicos no grupo sulfonilo (2-piridilo e 8-quinolilo em vez de *p*-tolilo) aumenta ligeiramente o rendimento dos produtos resultantes da adição 1,6 mas não se verifica o aumento da regioselectividade.⁵¹



2.6 – Objectivos

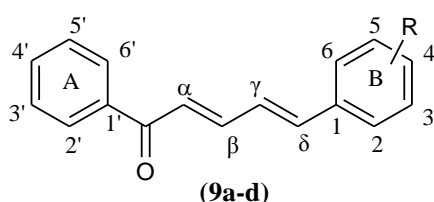
Considerando o interesse das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas como precursores na síntese de compostos com potencial actividade biológica, tais como as (*Z*)- e (*E*)-2-estirilcromonas, o objectivo geral deste trabalho é estudar a reactividade das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas nas condições da reacção de Heck tendo em conta o efeito de grupos substituintes no anel B das dienonas; o efeito de grupos dadores de electrões no iodobenzeno; o efeito de diferentes condições de aquecimento: condições clássicas e irradiação com microondas e comparar as condições gerais da reacção de Heck com as condições de Jeffery.

Capítulo 3

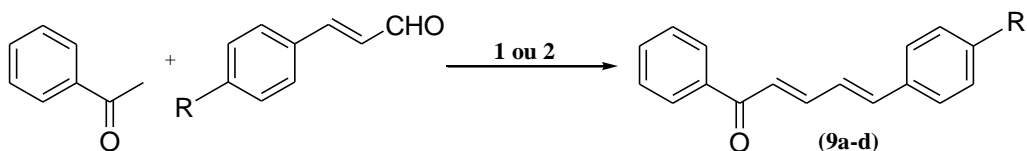
Reactividade de (E,E)-cinamilidenoacetofenonas em reacções de Heck

3.1 – Método de síntese de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

Em termos de nomenclatura os compostos do tipo (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9**) têm sido considerados como derivados de acetofenonas. O anel A é numerado de 1' a 6' e o anel B de 1 a 6 e o sistema de numeração é o indicado na estrutura (**9**).⁴⁰



As (*E,E*)-cinamilidenocetofenonas (**9a-d**) usadas como reagentes de partida do presente estudo foram sintetizadas através da condensação aldólica do cinamaldeído, apropriadamente substituído, com acetofenona em metanol, à temperatura ambiente, através do método anteriormente otimizado (*Esquema 18*).^{52,53} As dienonas foram obtidas como sólidos cristalinos amarelos em bons rendimentos.

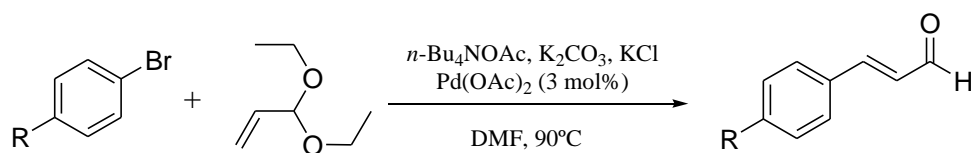


1. MeOH, NaOH/H₂O, 20 h, t. a.
2. THF seco, NaH, 12 h, t. a.

a) R=H, b) Me, c) OMe, d) NO₂

Esquema 18

Os cinamaldeídos usados na síntese das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**9b-d**) não estão comercialmente disponíveis e têm de ser preparados pelo método descrito por Cacchi *et al.*⁵⁴ Os *p*-metil, *p*-metoxi e *p*-nitrocinaldeídos foram obtidos em bons rendimentos através da reacção do bromobenzeno apropriadamente substituído com a acroleína diacetil, catalisada por Pd(OAc)₂, em DMF a 90°C (*Esquema 19*).



b) R= Me, c) OMe, d) NO_2

Esquema 19

3.2 – Estudos da reacção de Heck

Nas últimas décadas, a reacção de olefinas com haletos de arilo ou vinilo catalisada por paládio (reacção de Heck) tornou-se um método eficiente em síntese orgânica para a formação de ligações carbono-carbono (ver Capítulo 1). No presente trabalho, esta envolve a utilização de catalisadores de paládio, em reacções do tipo Heck, em que as olefinas são as (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**9a-d**) e o derivado iodado é o iodobenzeno.

Cacchi⁹ fez estudos da reacção de Heck em compostos carbonílicos α,β -insaturados, tendo verificado que ocorria a adição do grupo arilo ao carbono mais deficiente em electrões. Assim, decidiu-se aplicar a mesma metodologia a sistemas mais complexos, que possuem duas duplas ligações conjugadas.

3.2.1 – Estudos da reacção de Heck das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas com o iodobenzeno

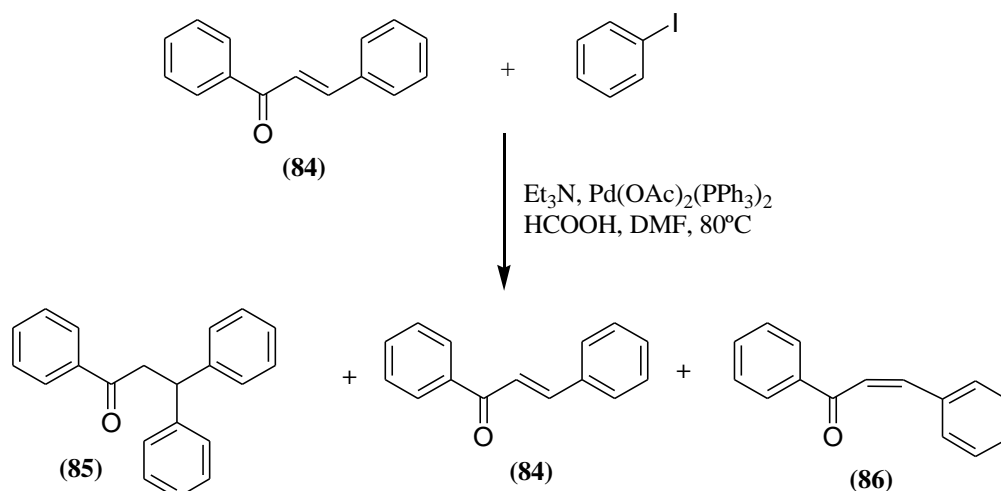
Começou-se então por aplicar o método de Cacchi *et al*⁹ para a adição conjugada à (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a**), em que se utiliza o acetato de paládio(II) e trietilamina na presença de ácido fórmico (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Estudo de adição conjugada de iodobenzeno a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas nas condições desenvolvidas por Cacchi⁹

	Catalisador	Base	Solvente	Ácido	T (°C)	Condições de aquecimento	Tempo de reacção
1	Pd(OAc) ₂	Et ₃ N	NMP		100	Condições clássicas	24h
2	Pd(OAc) ₂	Et ₃ N	MeCN	HCOOH	100	Condições clássicas	72h
3	Pd(OAc) ₂	Et ₃ N	MeCN	HCOOH	100	Microondas	1h
4	Pd(Cl ₂)(PPh ₃) ₂	Et ₃ N	MeCN		100	Microondas	1h

Iniciou-se este estudo utilizando a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a**) e um excesso de iodobenzeno, na presença de acetato de paládio(II) e trietilamina e usando a *N*-metil-2-pirrolodona (NMP) como solvente. Após 24 horas a 100°C não foi possível isolar qualquer produto (entrada 1, tabela 1), recuperando alguma quantidade da dienona de partida. Decidiu-se então adicionar ao meio reaccional ácido fórmico e após mais 24 horas de aquecimento não se detectou qualquer alteração. Como a dienona permanecia inalterada no meio reaccional, fez-se uma nova adição do derivado iodado, catalisador, base, ácido fórmico e também de ligando de fosfina. No entanto, ao fim de 72 horas de reacção não se verificou nenhuma alteração. A alteração das condições de aquecimento não provocou, também nenhuma alteração nos resultados anteriormente obtidos.

De forma a completar o estudo da reactividade das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**9a-d**) nestas condições fez-se a reacção da calcona (**84**) nas condições de Cacchi *et al*⁹, excesso de iodobenzeno na presença de acetato de paládio(II) e fosfina, trietilamina, ácido fórmico e usando como solvente a DMF, a 80°C (*Esquema 20*). Após 6 horas de reacção analisou-se o meio reaccional por tlc, tendo-se verificado a presença de três compostos distintos. Terminou-se então a reacção e purificou-se a mistura reaccional por cromatografia em coluna de sílica gel, tendo sido obtidos três compostos distintos. A análise de RMN de ¹H, HSQC e HMBC demonstrou que se estava na presença do produto resultante da reacção de adição na posição β (25%) (**85**) e dos isómeros *cis* e *trans* da calcona (**86**) (*Esquema 20*).



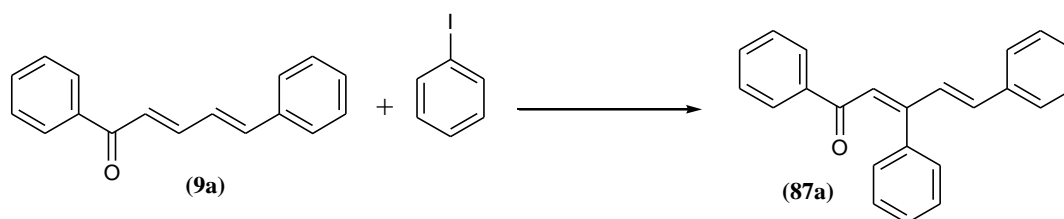
Esquema 20

Este resultado permitiu-nos concluir que as (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas, compostos carbonílicos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados, não são compostos reactivos em condições de adição quando comparados com compostos carbonílicos α,β -insaturados uma vez que não é obtido nenhum produto de reacção. Uma possível explicação para esta diferença de reactividade será o facto de as (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas possuírem um sistema vinílico conjugado que as torna mais estáveis nestas condições reaccionais. Assim, decidiu-se alterar as condições reaccionais e estudar a reactividade destes compostos (**9a-d**) em condições de substituição a partir da reacção de Heck.

Um estudo realizado por Jeffery¹⁰ com as reacções de Heck, utilizando sais de tetrabutylamónio para alkenos semelhantes, demonstrou que este sal permite um aumento da reactividade através da aceleração da regeneração da espécie de paládio(0). Assim, desenvolveu-se um estudo em que se utilizou o catalisador de paládio e o sal de amónio em meio básico (**Tabela 2**).

Assim, a uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a**) em NMP adicionou-se um equivalente de iodobenzeno, 0.05 equivalentes de catalisador de paládio, 2.5 equivalentes de acetato de potássio e um equivalente de brometo de tetrabutylamónio. Após 40 horas de reacção a 60°C analisou-se a reacção por tlc e verificou-se que ainda havia reagente de partida e um produto de maior R_f (Tabela 2, entrada 1). No entanto, como no

meio reaccional ainda se encontrava reagente de partida decidiu-se adicionar ao meio reaccional iodobenzeno, catalisador, base e sal de amónio. Após 105 horas em refluxo terminou-se a reacção e purificou-se a mistura reaccional por cromatografia em placa de sílica gel e obteve-se exclusivamente a cinamilidenoacetofenona β -substituída (**87a**), com um rendimento de 4% (*Esquema 21*).



Esquema 21

A análise dos espectros de RMN de ^1H , HSQC e HMBC permitiram concluir que se estava na presença do produto resultante da substituição na posição β (**87a**).

Ao alterar a temperatura da reacção para 170°C (Tabela 2, entrada 2) verificou-se que ao fim de 4 horas havia a formação do produto da substituição (**87a**), no entanto, a dienona e o iodobenzeno continuavam a ser os constituintes maioritários do meio reaccional. Assim, adicionou-se 0.025 equivalentes de acetato de paládio(II) e 0.5 equivalentes de brometo de tetrabutylamónio, na tentativa de consumir o restante material de partida ainda presente no meio reaccional. Após 43 horas de reacção verificou-se, por tlc, que o meio reaccional permanecia inalterado. Terminou-se então a reacção, verificando-se a formação do produto pretendido com rendimento de 13%. O aumento do tempo de reacção e as alterações das condições de aquecimento levaram a rendimentos mais baixos, provavelmente devido à degradação dos reagentes de partida e do produto da reacção (Tabela 2, entrada 3 e 4).

Posteriormente, repetiu-se a reacção na ausência do sal de tetrabutylamónio. Ao contrário dos resultados obtidos por Jeffery,¹⁰ os rendimentos obtidos foram superiores, uma vez que, para além da recuperação do material de partida, obteve-se o produto da substituição (**87a**) com rendimento de 20% (Tabela 2, entrada 5), não se verificando a

proporcionalidade do sal de amónio em relação à quantidade de produto obtido. Complementando a análise anterior, verificou-se que os rendimentos obtidos após 24 horas de reacção são superiores e consegue-se recuperar maior quantidade de material de partida.

Tabela 2 – Estudo da reacção de Heck da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a**) com iodobenzene nas condições desenvolvidas por Jeffery

	Catalisador/ ligando	Base	Solvente	Sal de amónio	T (°C)	Condições de aquecimento	Tempo de reacção	Rendimento (87a) %
1	Pd(OAc) ₂	KOAc	NMP	<i>n</i> -BuNBr	60	Condições clássicas	105h	4
2	Pd(OAc) ₂ ¹	KOAc	NMP	<i>n</i> -BuNBr	170	Condições clássicas	43h	13
3	Pd(OAc) ₂ ²	KOAc	NMP	<i>n</i> -BuNBr	170	Condições clássicas	96h	0,3
4	Pd(OAc) ₂	KOAc	NMP	<i>n</i> -BuNBr	170	Microondas	2h	9
5	Pd(OAc) ₂	KOAc	NMP		60	Condições clássicas	24h	20

¹ Foram adicionados mais 0.025 equivalentes de catalisador e 0,5 equivalentes de brometo de tetrabutylamónio durante a reacção.

² Foram adicionados mais 0.025 equivalentes de catalisador no decorrer da reacção.

Posteriormente, foram utilizados outros catalisadores e outros ligandos (**Tabela 3**) de forma a melhorar o rendimento da síntese de (2*Z*,4*E*)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**) mas revelaram-se menos eficientes do que as condições apresentadas na tabela 2, sendo que no caso dos catalisadores com ligandos de fosfina não ocorre a formação do produto pretendido (Tabela 4, entradas 2 e 3).

Tabela 3 – Efeito dos diferentes catalisadores na síntese de (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**)

	Catalisador/ligando	Base	Solvente	T (°C)	Condições de aquecimento	Tempo de reacção	Rendimento (87a) %
1	Pd(OAc) ₂ /KCl	KOAc	NMP	60	Condições clássicas	24h	20
2	Pd(OAc) ₂ /(PPh ₃)	KOAc	NMP	60	Condições clássicas	24h	-
3	Pd(OAc) ₂ (<i>p</i> -toluil)	KOAc	NMP	60	Condições clássicas	24h	-

Estes resultados estão de acordo com os estudos efectuados por Heck,¹⁷ que verificou que a presença de ligandos de fosfina, tais como, trifenilfosfina e *p*-tolilfosfina diminui a velocidade de reacção e inibe a formação do produto pretendido. Uma possível explicação será o impedimento estereoquímico provocado pelos grupos volumosos de fosfina. Posteriormente, fez-se o estudo da influência do solvente no produto obtido (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Optimização da síntese de (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**) usando DMF como solvente

	Catalisador/ligando	Base	Solvente	T (°C)	Condições de aquecimento	Tempo de reacção	Rendimento (87a) %
1	Pd(OAc) ₂	KOAc	DMF	60	Condições clássicas	24h	22
2	Pd(OAc) ₂	KOAc	DMF	100	Condições clássicas	24h	14
3	Pd(OAc) ₂ ¹	KOAc	DMF	60	Condições clássicas	24h	8
4	Pd(OAc) ₂	KOAc	DMF	60	Microondas	2h	13
5	PdCl ₂	KOAc	DMF	60	Condições clássicas	24h	8
6	Pd(PPh ₃) ₄	KOAc	DMF	60	Condições clássicas	24h	4
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	KOAc	DMF	60	Condições clássicas	24h	5

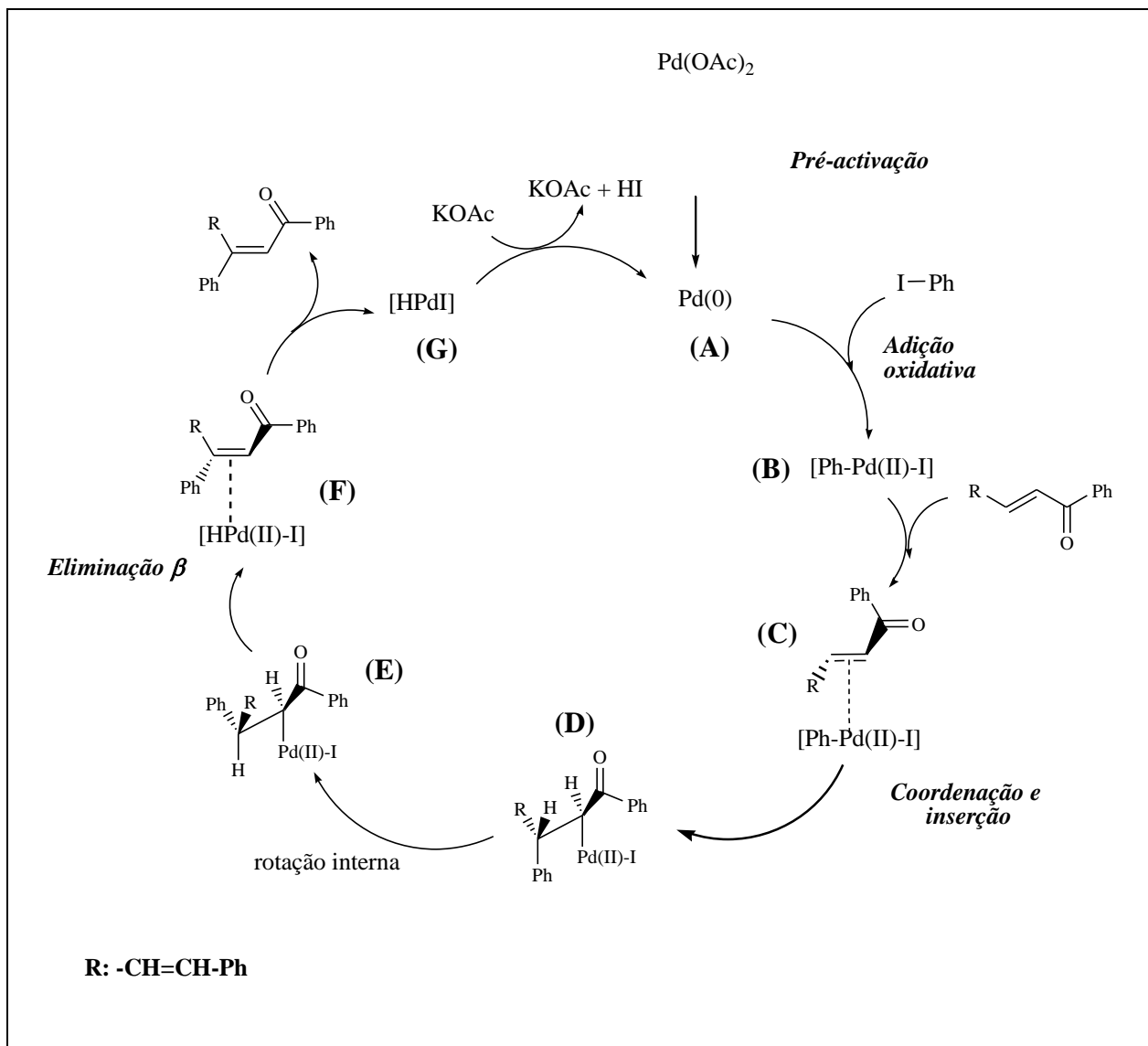
¹ 0,1mmol de Pd(OAc)₂ iniciais.

Verificou-se então que a reacção em DMF origina a (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**) (Tabela 4, entrada 1) com rendimento de 22%, superior ao obtido com NMP (Tabela 2, entrada 5). De seguida fez-se um novo estudo dos catalisadores, verificando-se novamente que o mais eficiente é o acetato de paládio(II), sendo que catalisadores com ligandos de fosfina se mostraram novamente menos eficientes.

Para além dos catalisadores com ligandos de fosfina estudou-se o efeito do catalisador com diferente anião coordenado ao metal, tendo-se verificado que também este não origina o produto de substituição com melhores rendimentos (Tabela 3, entrada 1). Este resultado vem corroborar os estudos efectuados por Amatore,¹⁸ onde concluíram que a reactividade dos complexos aniónicos de paládio(0) na adição oxidativa com iodetos de arilo depende fortemente do anião ligado ao paládio(0). Assim, uma vez que o complexo resultante do catalisador de PdCl_2 , ArPdICl^- , é mais estável que o complexo resultante do Pd(OAc)_2 , ArPdI(OAc)^- , vai originar mais lentamente o complexo *trans*- ArPdI , diminuindo assim, a velocidade da reacção catalisada por PdCl_2 . Além disso, os iões acetato podem participar no passo de eliminação, favorecendo a saída do paládio do intermediário da adição complexo σ -alquilpaládio através do simples ataque intramolecular do ião acetato, ligado ao paládio, ao hidrogénio β .⁵⁵

3.2.1.1 – Considerações mecanísticas

O mecanismo proposto para esta transformação é o representado no *Esquema 22*.



Esquema 22

O mecanismo inicia-se com o passo da pré-ativação, onde a espécie de paládio(II) é reduzida a paládio(0). Posteriormente, ocorre a adição oxidativa do paládio na ligação Ph-I, formando a ligação σ carbono-paládio (intermediário **B**), uma vez que estamos a usar

um iodeto como haleto não é necessária a presença de fosfinas no meio reaccional. De seguida, o paládio forma um complexo π com a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a**), intermediário **C**. Este intermediário, por rotação interna, adopta a orientação *cis* necessária para a inserção migratória. Aqui, a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a**), por adição *syn* insere-se na ligação σ arilpaládio originando o intermediário **D**. Na adição à dupla ligação o paládio liga-se ao carbono mais rico em electrões, neste caso o carbono α , e o grupo fenilo ao carbono mais deficiente em electrões (carbono β), ocorrendo sempre de forma sinestérea. Esta inserção-*syn* pressupõe uma rotação interna da ligação carbono-carbono da espécie σ -alquilpaládio entretanto formada originando o intermediário **E**, antes que possa ocorrer a eliminação do hidrogénio β . Seguidamente, ocorre a eliminação de um hidrogénio que se encontra em posição β relativamente ao paládio com formação de um novo complexo paládio-carbono, intermediário **F**. Este processo ocorre de forma *syn*, sendo muito eficiente devido à dissociação da olefina (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a**) do complexo paládio(II)-hidrogénio. O complexo **F** devido à sua instabilidade colapsa dando origem à nova olefina, (2*Z*,4*E*)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**), e ao complexo HPd(II)I, intermediário **G**. Para terminar o ciclo, ocorre eliminação redutiva do composto de Pd(II) para a regeneração da espécie de paládio(0) (intermediário **A**).

Como continuação do nosso estudo, depois de encontradas as condições óptimas para a síntese de (2*Z*,4*E*)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**), estudou-se o efeito de substituintes dadores e sacadores de electrões no anel B da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a**) (*Esquema 23*). Assim, aplicando as condições óptimas encontradas anteriormente aos outros derivados de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9b-d**) obtiveram-se os resultados apresentados na *Tabela 5*.

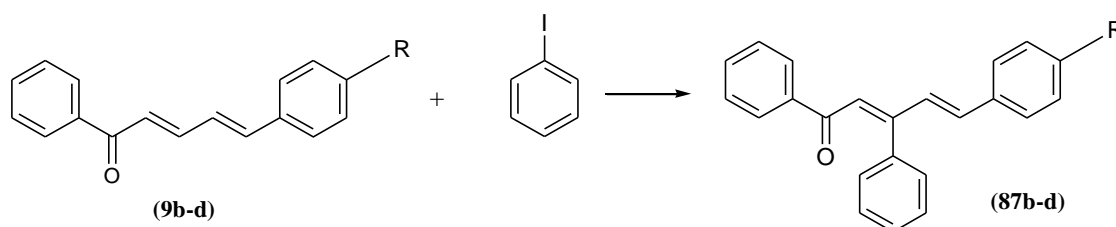
*Esquema 23*

Tabela 5 – Efeito dos grupo substituintes no anel B da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9b-d**) na reacção de Heck com iodobenzeno

	Catalisador	Base	Solvente	Sal de amónio	T (°C)	Condições de aquecimento	Tempo de reacção	Rendimento (87b-d) %
1 9b	Pd(OAc) ₂	KOAc	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	80	Condições clássicas	24h	4
2 9c	Pd(OAc) ₂	KOAc	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	100	Condições clássicas	24h	7
3 9d	Pd(OAc) ₂	KOAc	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	60	Condições clássicas	24h	-

Iniciou-se este estudo usando a (*E,E*)-4-metilcinamilidenoacetofenona (**9b**) com um equivalente de iodobenzeno, 0.05 equivalentes de acetato de paládio(II) e 2.5 equivalentes de KOAc. Após 24 horas de reacção a 60°C fez-se um tlc da reacção e verificou-se a presença de um novo composto. No entanto, após várias tentativas de purificar o composto verificou-se que o rendimento do produto obtido era muito baixo, não permitindo a sua caracterização. Assim, numa tentativa de melhorar os resultados anteriores decidiu-se aumentar a temperatura de reacção. Repetiu-se então, as mesmas condições reaccionais mas a 80°C, não se tendo verificado nenhuma alteração. Numa nova tentativa testou-se a presença do sal de amónio. Após 24 horas terminou-se a reacção e purificou-se por cromatografia em sílica gel tendo-se obtido a (*E,E*)-4-metilcinamilidenoacetofenona substituída (**87b**) com rendimento de 4%. A análise do espectro de RMN de ¹H permitiu-nos concluir que tínhamos o produto resultante da substituição na posição β (**87b**).

Aplicando o mesmo procedimento aos restantes derivados verificámos que os resultados obtidos eram diferentes. Na reacção da (*E,E*)-4-metoxycinamilidenoacetofenona (**9c**) verifica-se a formação do produto da substituição β (**87c**) com rendimento ligeiramente superior (Tabela 5, entrada 2), indicando que o aumento da densidade electrónica na zona alifática resultante da presença do grupo dador de electrões no anel B da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona favorece a reacção de substituição.

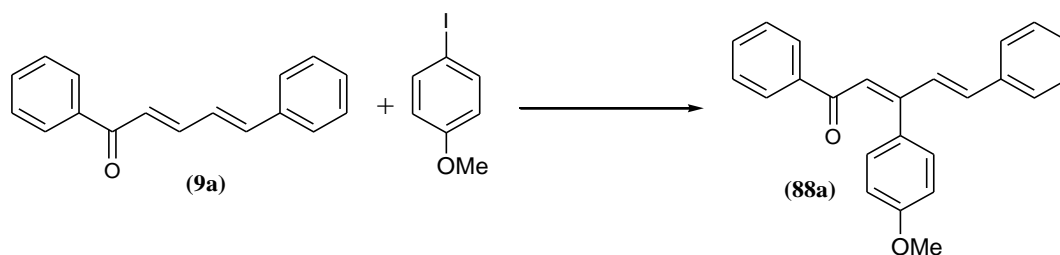
O mesmo procedimento foi aplicado à (*E,E*)-4-nitrocinaamilidenoacetofenona (**9d**), no entanto, no final de 24 horas de reacção verificou-se que o meio reaccional apenas continha reagente de partida, o aumento de temperatura e o aumento do tempo de reacção não alteraram os resultados obtidos. Pode-se então dizer que a presença do grupo sacador de electrões nitro diminui a densidade electrónica da zona alifática da molécula tornando a (*E,E*)-4-nitrocinaamilidenoacetofenona (**9d**) ainda menos reactiva.

3.2.2 – Estudo da reacção de Heck das (*E,E*)-cinaamilidenoacetofenonas com 4-iodoanisol

Depois de estudado o efeito dos substituintes no anel B da dienona, fez-se o estudo do efeito de um substituinte dador de electrões no iodobenzene (*Esquema 24*), os resultados estão expressos na **Tabela 6**.

Refluxou-se, então a (*E,E*)-cinaamilidenoacetofenona (**9a**) com um equivalente 4-iodoanisol em DMF a 60°C na presença 0,05 equivalentes de Pd(OAc)₂ e 2,5 equivalentes de acetato de potássio. Passadas 24 horas de reacção terminou-se a reacção, e por tlc verificou-se que no meio reaccional havia reagente de partida e um novo composto, no entanto decidiu-se terminar a reacção. Após várias tentativas de purificação verificou-se que não era possível isolar o produto da reacção (Tabela 6, entrada 1), uma vez que o rendimento obtido era muito baixo.

Assim, repetiu-se o mesmo procedimento na presença de um equivalente de acetato de tetrabutylamónio durante 24 horas. Depois de purificado o resíduo obtido isolou-se o produto, e por análise de RMN de ¹H, HSQC e HMBC verificou-se a presença do produto resultante da substituição na posição β (**88a**). Comparando os resultados obtidos (Tabela 6) com os da Tabela 4, não se verifica nenhuma alteração no rendimento obtido. Este resultado contraria o estudo efectuado por Cacchi⁹, onde se verificou que a presença de grupo substituintes dadores de electrões no iodobenzene provoca um aumento no rendimento obtido do produto da substituição.



Esquema 24

De forma a completar o nosso estudo, experimentaram-se vários catalisadores no sentido de otimizar as condições de reacção, tais como, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, PdCl_2 e o tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), no entanto, não se verificou nenhuma alteração nos resultados obtidos.

Tabela 6 – Estudo da adição conjugada de iodoanisol em reacções de Heck com (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a**)

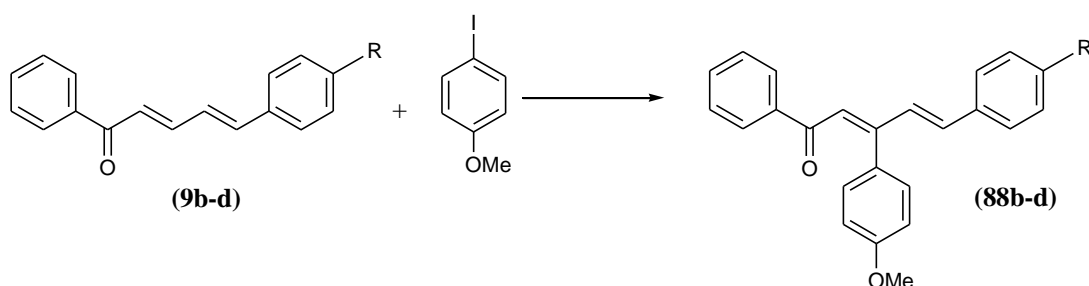
	Catalisador/ ligando	Base	Solvente	Sal de amónio	T (°C)	Condições de aquecimento	Tempo de reacção	Rendimento (88a) %
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	KOAc	DMF	-	60	Condições clássicas	24h	-
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	KOAc	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	60	Condições clássicas	24h	18
3	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	KOAc	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	60	Condições clássicas	24h	10
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	KOAc	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	60	Condições clássicas	24h	18
5	PdCl_2	KOAc	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	60	Condições clássicas	24h	15

Uma vez encontradas as condições reaccionais óptimas para a reacção de Heck de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona com o 4-iodoanisol estudou-se essa mesma reacção com os restantes derivados de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9b-d**) (Tabela 7) (Esquema 25).

Fez-se reagir a (*E,E*)-4-metilcinamilidenoacetofenona (**9b**) com 4-iodoanisol na presença de acetato de paládio(II), acetato de potássio, brometo de tetrabutilamónio em

DMF, a 60°C. Ao fim de 24 horas de reacção analisou-se a reacção por tlc e verificou-se que o meio reaccional era constituído, maioritariamente, por material de partida. Decidiu-se então aumentar a temperatura de forma a melhorar o rendimento de formação do produto pretendido. Fazendo a reacção a 80°C verificou-se a formação do produto da substituição pretendido (**88b**), com rendimentos muito baixo, 4% (Tabela 7, entrada 1).

Uma vez que o aumento da temperatura demonstrou um efeito positivo na formação do produto pretendido, repetiram-se as mesmas reacções com os restantes derivados, a (*E,E*)-4-metoxicinamilidenoacetofenona (**9c**) e (*E,E*)-4-nitrocinaamilidenoacetofenona (**9d**). Para o derivado com o grupo metoxilo verifica-se um melhoramento no rendimento, contudo, continua muito baixo (Tabela 7, entrada 2). Para o derivado com o grupo substituinte sacador de electrões não se verificou a formação de nenhum produto, tendo-se verificado que no meio reaccional apenas existia material de partida (Tabela 7, entrada 3).



Esquema 25

Tabela 7 – Resultados obtidos na reacção de Heck de derivados da (*E,E*)-cinamilideacetofenona (**9b-d**) com o 4-iodoanisol

		Catalisador	Base	Solvente	Sal de amónio	T (°C)	Condições de aquecimento	Tempo de reacção	Rendimento (88b-d) %
1	9b	Pd(OAc) ₂	KOAc	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	80	Condições clássicas	24h	4
2	9c	Pd(OAc) ₂	KOAc	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	80	Condições clássicas	24h	12
3	9d	Pd(OAc) ₂	KOAc	DMF	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	80	Condições clássicas	24h	-

Analisando os resultados obtidos na reacção de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas com iodobenzeno (**Tabela 5**) e com o 4-iodoanisol (**Tabela 7**) verifica-se que a presença do grupo metoxilo, dador de electrões, no anel benzénico do haleto de arilo leva a um aumento, mesmo que ligeiro, no rendimento do produto resultante da substituição. Deve notar-se que os baixos rendimentos permitem ter indicações sobre o efeito dos substituintes mas não tirar conclusões definitivas.

3.3– Considerações finais

Em termos de conclusões gerais podemos dizer que:

1 – As condições de Jeffery permitem a obtenção da (2*Z*,4*E*)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**) com baixo rendimento (22%), mas com recuperação de grande quantidade de reagente de partida.

2 – As melhores condições para a formação do produto da substituição (**87a**) consistem na reacção da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona com iodobenzeno na presença de acetato de paládio(II), acetato de potássio em DMF. A presença ou ausência do sal de tetrabutylamónio não influencia o produto obtido nem o rendimento final.

3 – A análise dos espectros de RMN de ¹H, HSQC, HMBC e de massa permitiram concluir que a substituição ocorre no carbono β da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a**), uma vez que este é o carbono mais deficiente em electrões.

4 – Quando é usado o 4-iodoanisol verifica-se um aumento da formação do produto resultante da substituição (2*Z*,4*E*)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88a-c**) quando comparado com o produto (**87a-c**). As condições óptimas consistem na reacção da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a-c**) com 4-iodoanisol na presença do catalisador acetato de paládio(II), acetato de potássio, brometo de tetrabutylamónio em DMF.



5 – Verificou-se que a presença de grupos sacadores de electrões inibem a reacção de substituição no sistema conjugado independentemente do iodeto de arilo possuir um grupo activante em posição para relativamente ao iodo.

6 – Por fim, pode-se concluir que o sistema vinílico conjugado das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**9a-d**) é pouco reactivo quando comparado com sistemas vinílicos do tipo da (*E*)-calcona (**84**), nas condições desenvolvidas por Cacchi.

Capítulo 4

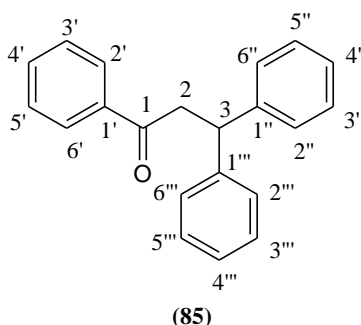
Caracterização estrutural dos compostos sintetizados

4.1 – Introdução

Um dos aspectos mais importantes da Química Orgânica está na elucidação estrutural dos compostos, quer sejam produtos obtidos por síntese, quer sejam extraídos de plantas. Para isso são usadas várias técnicas espectroscópicas entre elas a ressonância magnética nuclear (RMN) e a espectrometria de massa (EM). Assim, a identificação e caracterização estrutural dos compostos sintetizados foi efectuada recorrendo à espectrometria de ressonância magnética nuclear e à espectrometria de massa.

4.2 – Caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN)

4.2.1 – Caracterização da 1,3,3-trifenil-1-propanona



A partir da análise do espectro de RMN de ^1H (**Figura 1**) pode-se identificar facilmente os sinais correspondentes aos prótons da zona alifática da 1,3,3-trifenil-1-propanona, a δ 3.74 ppm surge o sinal, na forma de duplete, correspondente à ressonância do próton H-2 e a δ 4.83 ppm surge o sinal, na forma de tripleto, correspondente à ressonância dos prótons H-3, os mais protegidos da molécula. Os prótons H-2 surgem a este valor de frequência devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

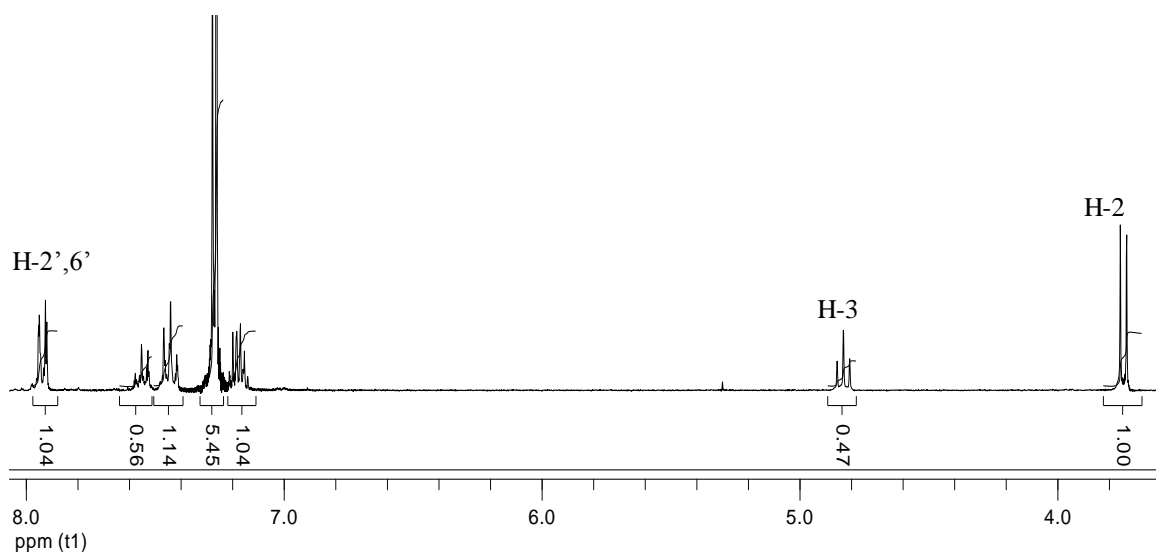


Figura 1 – Ampliação do espectro de RMN de ^1H da 1,3,3-trifenil-1-propanona (**85**).

Na zona aromática pode-se identificar o sinal correspondente à ressonância dos prótons H-2',6', que surge a δ 7.94 ppm. Estes prótons são quimicamente equivalentes uma vez que o anel a que pertencem apresenta um eixo de simetria.

A interpretação do espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 2**) foi facilitada pela análise dos espectros bidimensionais de correlação heteronuclear ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$), o HSQC (*Anexo I*, pág. 79) e HMBC. Estes espectros permitem a correlação carbono-próton em 1J e $^2J/^3J$, respectivamente. Assim, a partir destes espectros foi possível fazer a identificação da ressonância dos carbonos da molécula.

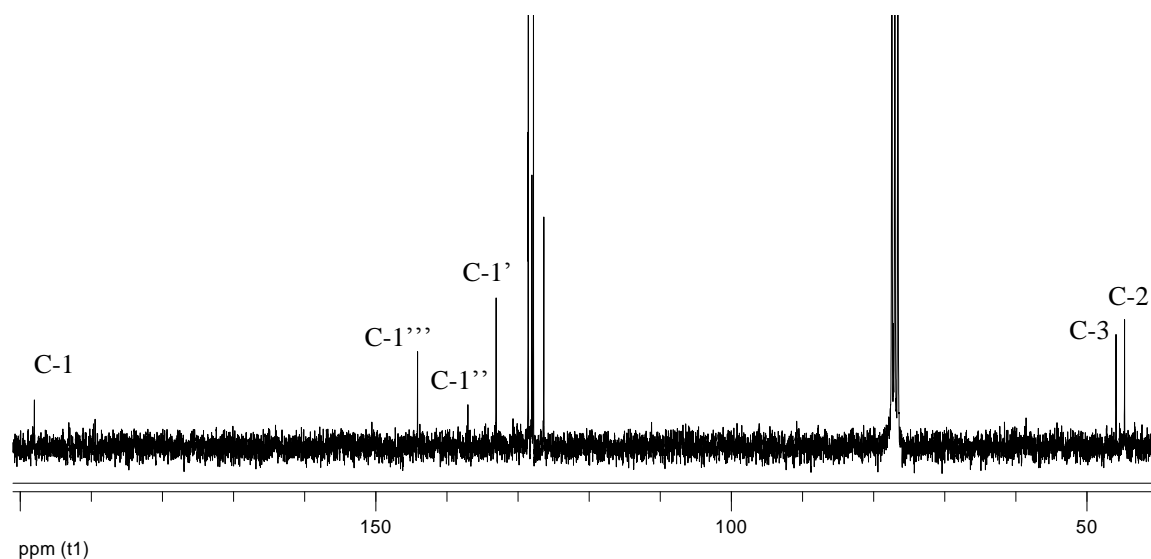


Figura 2 – Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da 1,3,3-trifenil-1-propanona (**85**).

No espectro de RMN de ^{13}C pode-se identificar o sinal correspondente à ressonância do carbono carbonilo que surge a δ 198.0 ppm, é o carbono mais desprotegido da molécula uma vez que estabelece uma dupla ligação com o átomo de oxigénio. Sendo o átomo de oxigénio electronegativo, este vai promover a deslocalização da densidade electrónica no carbono tornando-o mais desprotegido.

Os carbonos mais protegidos da molécula são os carbonos C-2 e C-3 que surgem, respectivamente a δ 44.7 e 45.0 ppm, sendo os carbonos mais protegidos da molécula, uma vez que apresentam hibridação sp^3 .

Através do espectro de HMBC (**Figura 3**) pode-se identificar os sinais correspondentes a carbonos aromáticos, tais como, C-1', C-1'', C-1''', que surgem a, respectivamente, δ 133.1, 137.0 e 144.1 ppm.

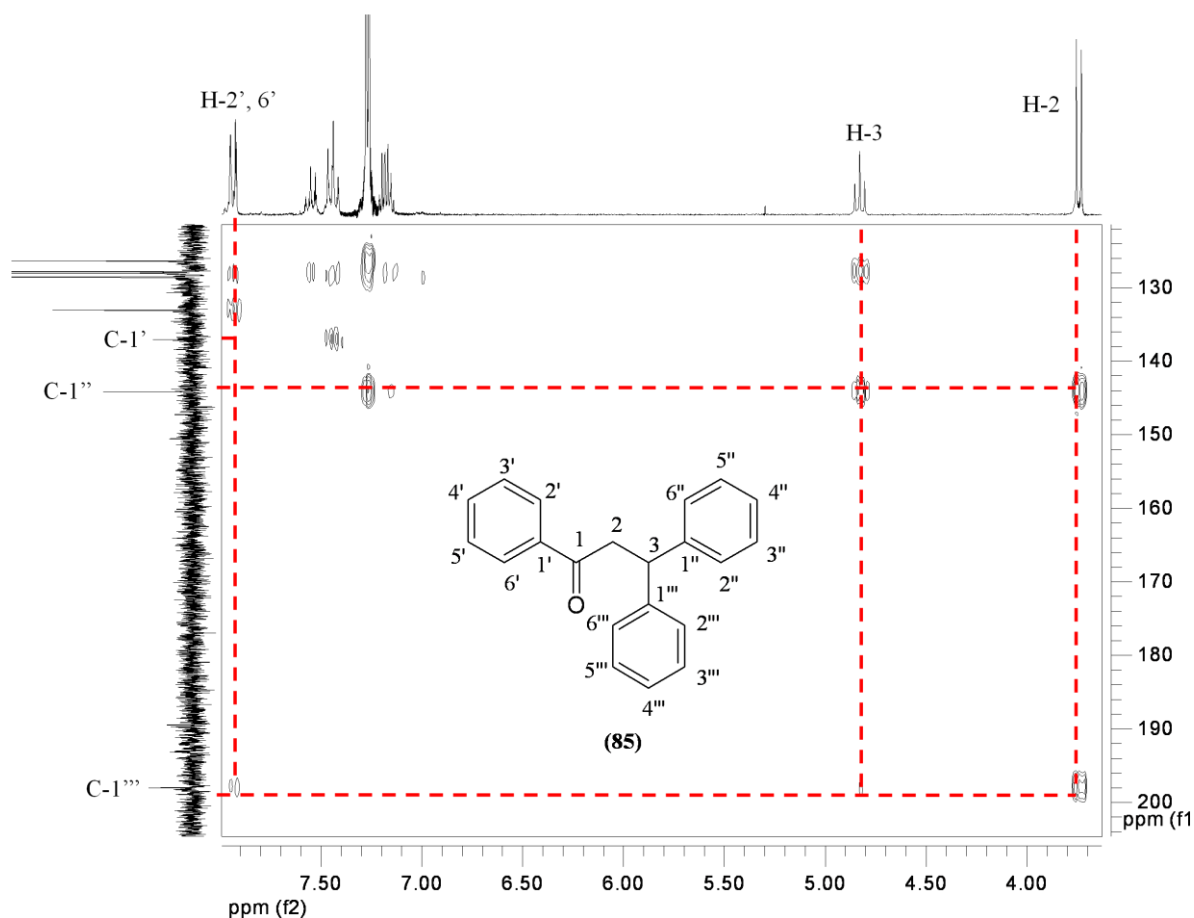
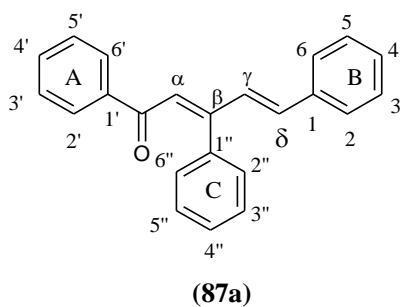


Figura 3 – Ampliação do espectro de correlação espectroscópica heteronuclear (HMBC ^1H , ^{13}C) da 1,3,3-trifenil-1-propanona (**85**).

4.2.2 – Caracterização da (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona



A partir da análise do espectro de RMN de ^1H da (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**) pode-se identificar os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H- γ e H- δ , a desvios de δ 8,50 e 6,73 ppm, respectivamente, com uma constante de acoplamento de 16,2 Hz. Esta constante de acoplamento é indicativa que este sistema vinílico possui configuração *trans*. Ambos os sinais surgem na forma de dupletos.

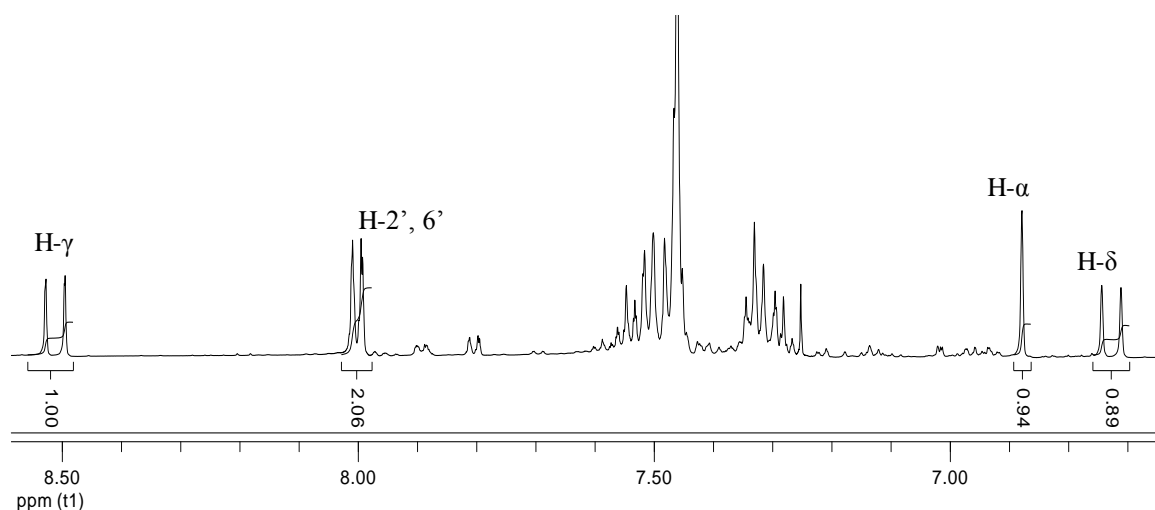


Figura 4 – Ampliação do espectro de RMN de ^1H da (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**).

O próton H- α surge a δ 6,88 ppm na forma de singlete não acoplando com nenhum outro próton, o que nos permite dizer que a reação de substituição ocorre na posição β da (E,E)-cinamilidenoacetofenona (**9a**).

Na zona aromática identifica-se o sinal correspondente à ressonância dos prótons H-2',6'. Estes prótons são quimicamente equivalentes, uma vez que o anel aromático possui um eixo de simetria tornando o ambiente químico em torno destes prótons semelhante. Assim, estes prótons surgem então a um desvio químico de δ 8,00 ppm e com uma constante de acoplamento de 7,2 Hz. O sinal surge na forma de duplete devido ao acoplamento com os prótons H-3,5.

Os restantes prótons dos anéis A, B e C não nos foi possível identificar, surgem na forma de multiplete a desvios químicos de δ 7,25-7,34 e 7,45-7,55 ppm.

A interpretação do espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 5**) foi facilitada pela análise dos espectros bidimensionais de correlação heteronuclear ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$), o HSQC e HMBC (*Anexo II*, pág. 82). Estes espectros permitem a correlação carbono-protão em 1J e $^2J/^3J$, respectivamente. Assim, a partir destes espectros foi possível fazer a identificação da ressonância dos carbonos da molécula.

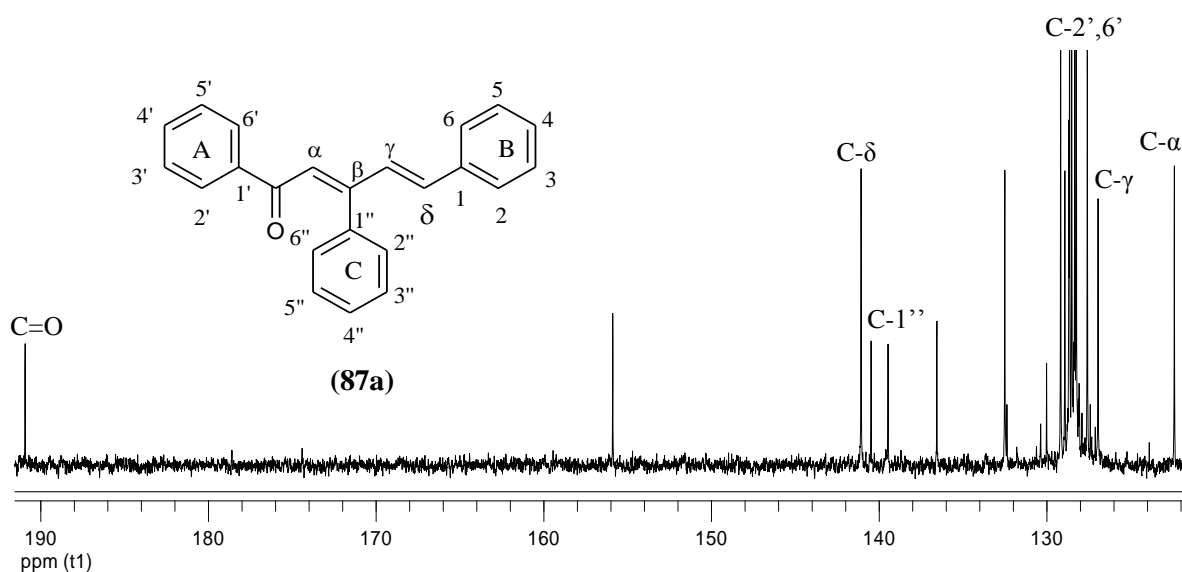


Figura 5 – Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**).

A principal característica de um espectro de RMN de ^{13}C da (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**) é a ressonância do carbono carbonílico, que surge a elevados valores de frequência a δ 190,9 ppm.

O assinalamento dos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos da cadeia olefínica só foi possível recorrendo à análise dos espectros de HSQC (**Figura 6**). Assim, identificaram-se os sinais a valores de frequência correspondentes aos carbonos C- α , C- γ e C- δ , a δ 122,4, 126,9 e 141,1 ppm, respectivamente.

O espectro de HMBC (*Anexo II*, pág. 82) permite identificar o carbono β uma vez que mostra a correlação deste com o protão α e o protão γ (**Figura 7**). O sinal surge a uma

frequência de δ 155,9 ppm. Este carbono surge a desvio químico superior ao do carbono α , devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo e à presença do substituinte β -fenilo.

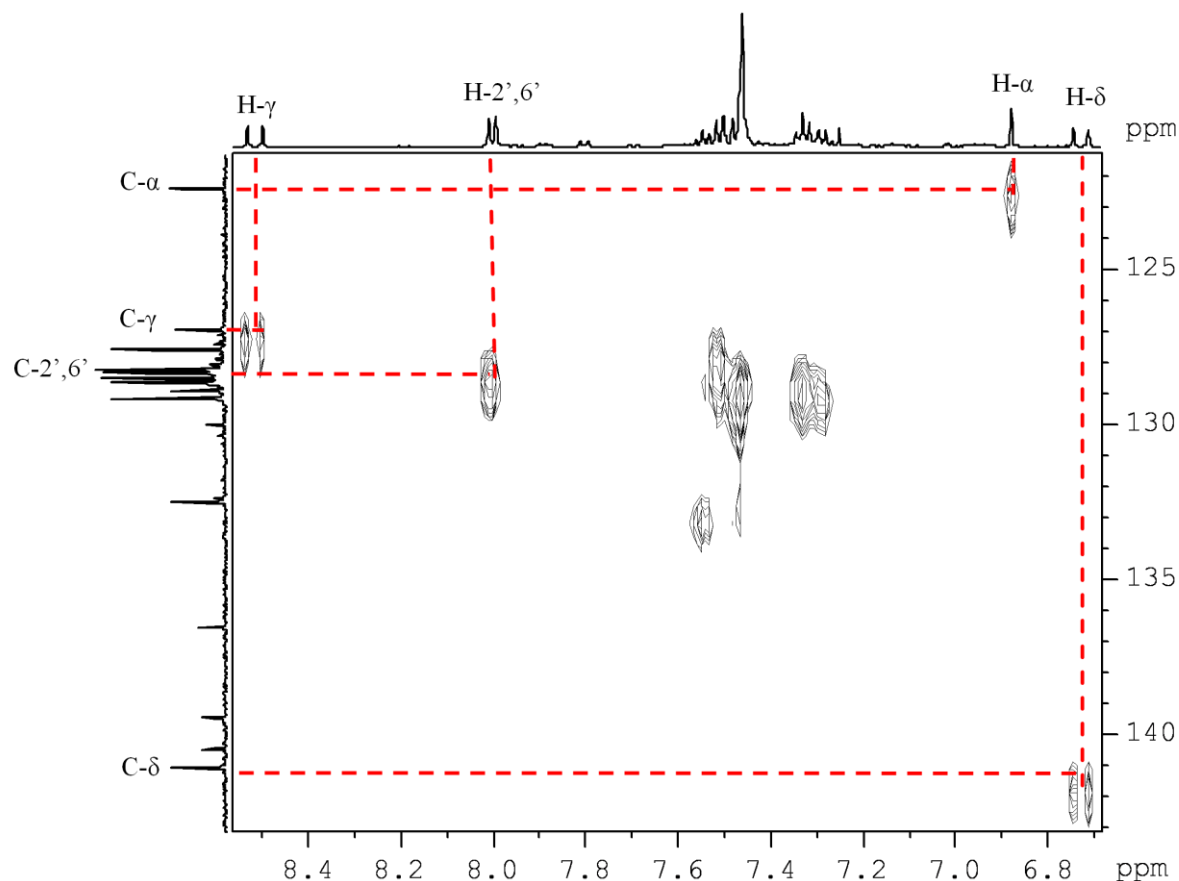


Figura 6 – Ampliação do espectro de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC ^1H , ^{13}C) da (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**).

Para além do carbono β , também se pode confirmar a identificação do carbono α com o auxílio da mesma técnica, uma vez que permite verificar a correlação com o protão $\text{H-}\gamma$, surgindo assim, a δ 122.4 ppm. O C-1'' surge a frequência de δ 140,5 ppm, com baixa intensidade indicando a presença de um carbono com hibridação sp^2 e não estar ligado a protões.

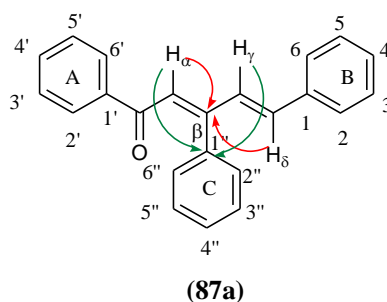
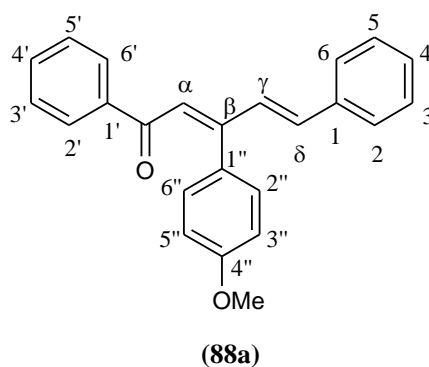


Figura 7 – Principais conectividades observadas nos espectros de HMBC da (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**).

Comparando os espectros de RMN de ^1H dos vários derivados de β -fenilcinamilidenoacetofenonas (**87a**) com (**87b**, **87c**) (*Anexos III*, pág. 86 e *Anexo IV*, pág. 89, respectivamente) verifica-se que a única alteração consiste na presença do sinal correspondente à ressonância dos grupos metilo e metoxilo no anel B das β -fenilcinamilidenoacetofenonas. Sendo que o valor de ressonância correspondente aos prótons do grupo metoxilo é ligeiramente superior à do grupo metilo devido ao efeito sacador de electrões do átomo de oxigénio surgindo, assim, a δ 3.86ppm enquanto o sinal correspondente à ressonância dos prótons do grupo metilo surgem a δ 2.41ppm. Podemos assim concluir que todos os derivados apresentam estrutura semelhante à indicada para a β -fenilcinamilidenoacetofenona (**87a**).

4.2.3 – Caracterização da (2Z,4E)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona



O espectro de RMN de ^1H da (2Z,4E)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88a**) apresenta alguns sinais característicos (**Figura 6**).

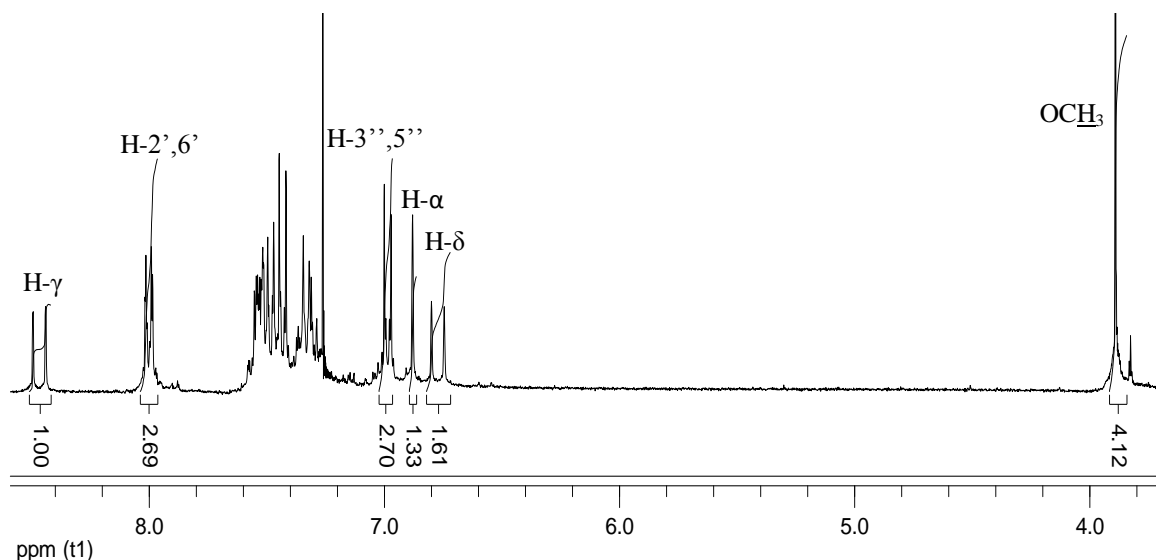


Figura 8 – Ampliação do espectro de RMN de ^1H da (2Z,4E)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88a**).

Uma das principais características do espectro de RMN de ^1H da (2Z,4E)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88a**) é a presença de um sinal na forma de singlete correspondente à ressonância dos prótons do grupo metoxila, que surge a δ 3,89 ppm (**Figura 8**). Estes são os prótons mais protegidos da molécula uma vez que estão ligados a um carbono com hibridação sp^3 .

Os prótons vinílicos também são facilmente identificados uma vez que o sinal correspondente à ressonância dos prótons H- δ e H- γ surge a δ 6,77 e 8,47 ppm, respectivamente, na forma de dupletos, enquanto o próton H- α surge na forma de singlete a δ 6,88 ppm. A constante de acoplamento $^3J_{\text{H}\gamma\text{-H}\delta}$ 16,2 Hz permite estabelecer a configuração deste sistema vinílico como configuração *trans*.

Na zona aromática para além do sinal correspondente à ressonância dos prótons H-2',6', do anel A, que surgem a δ 8,00 ppm na forma de duplo duplete com as constantes de acoplamento J 1,6 e 7,0 Hz, temos o sinal correspondente à ressonância dos prótons H-

3'',5'' a desvio δ 6,99 ppm. Estes protões são os protões aromáticos mais protegidos da molécula uma vez que estão a sofrer o efeito protector do grupo metoxilo em posição *orto*.

O espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 9**) permite identificar inequivocamente o carbono do grupo carbonilo, que surge a δ 190,9 ppm e o carbono do grupo metoxilo que surge a δ 55,4 ppm.

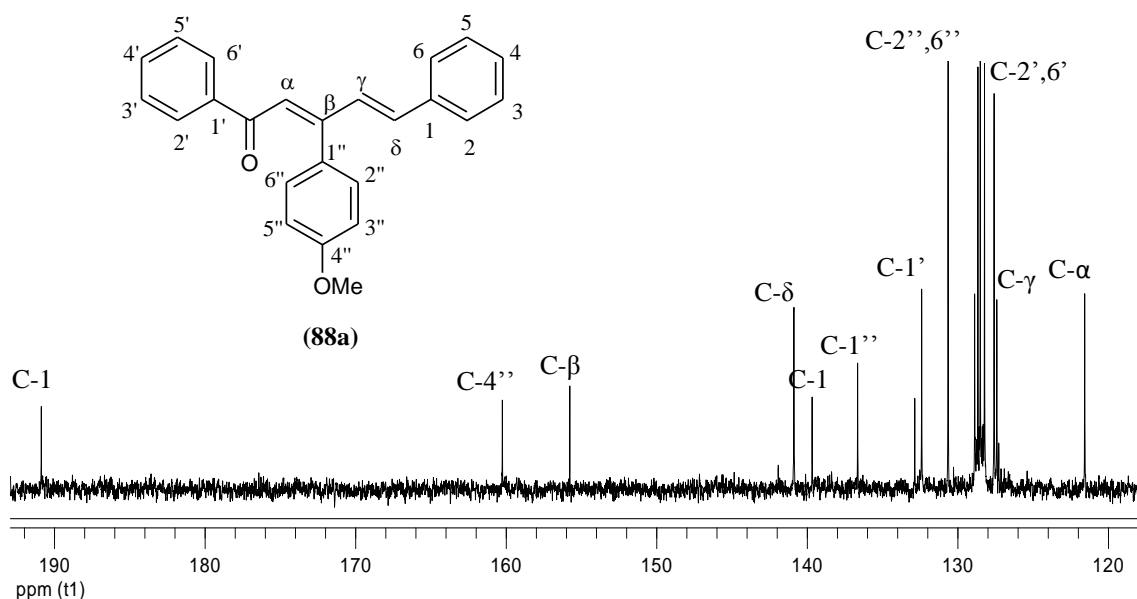


Figura 9 – Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da (2Z,4E)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88a**).

O carbono do grupo metoxilo é o mais protegido da molécula pois possui hibridação sp^3 , no entanto, surge ligeiramente desprotegido uma vez que está directamente ligado a um átomo electronegativo, sofrendo assim o seu efeito indutivo desprotector.

A interpretação do espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 9**) foi, no entanto, facilitada pela análise dos espectros bidimensionais de correlação heteronuclear ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$), o HSQC (**Figura 10**) e HMBC (**Figura 11**).

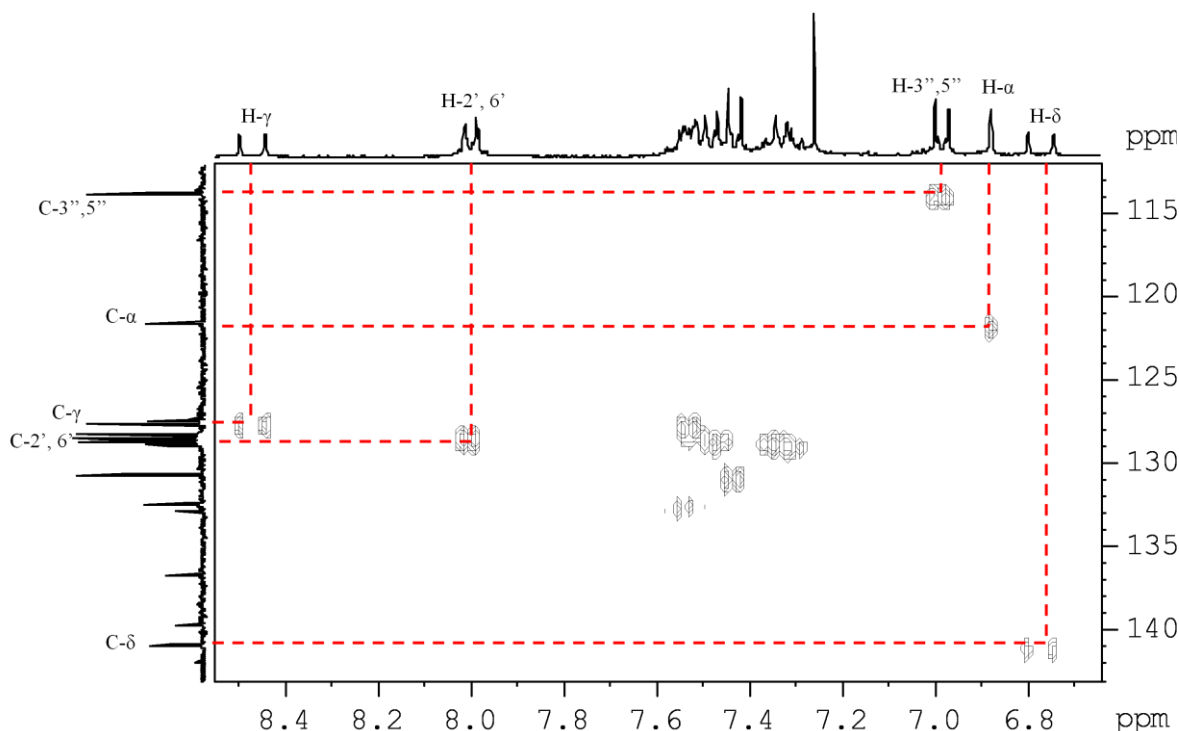


Figura 10 – Ampliação do espectro de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC ^1H , ^{13}C) da (2Z,4E)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88a**).

O espectro de HSQC da (2Z,4E)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88a**) (**Figura 8**) permitiu a identificação da ressonância dos carbonos olefínicos C- α , C- δ e C- γ que surgem, respectivamente, a δ 121.6, 140.9 e 127.4 ppm. Podemos também identificar os sinais correspondentes à ressonância de alguns carbonos aromáticos, tais como, C-3'', 5'' e C-2', 6' que surgem, respectivamente, a δ 113.8 e 127.4 ppm. A presença do grupo metilo no anel C faz com que este anel seja rico em electrões uma vez que este grupo é um grupo dador de electrões, este efeito é sentido preferencialmente nas posições *orto* e *para*, sendo esta a justificação dos carbonos C-3'', 5'' serem os carbonos aromáticos da molécula mais protegidos.

A partir do espectro de HMBC (**Figura 9**) podemos identificar os carbonos C-1', C-1 e C-1'', que surgem, respectivamente, a δ 132.4, 139.7 e 132.8 ppm.

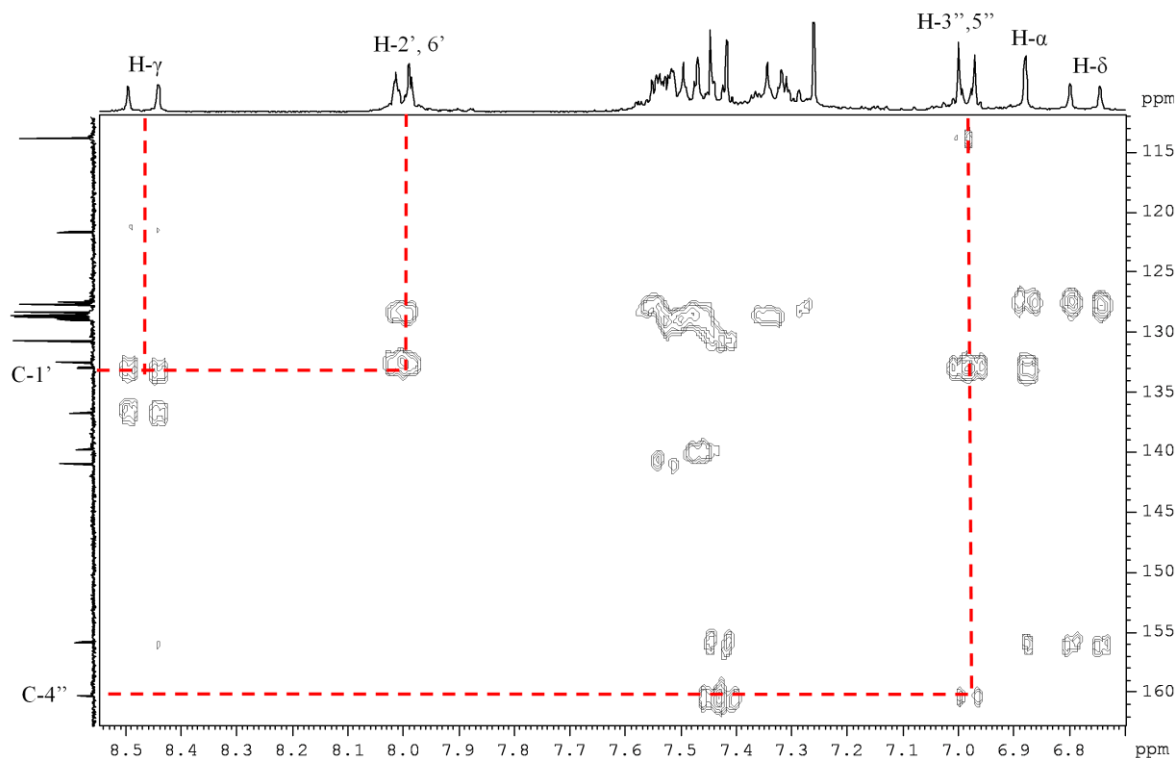
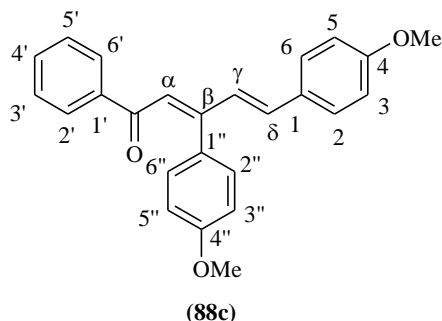


Figura 11 – Ampliação do espectro de correlação espectroscópica heteronuclear (HMBC ^1H , ^{13}C) da (2*Z*,4*E*)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88a**).

Comparando os espectros de RMN de ^1H de (**88a**), (**88b**) (*Anexo V*, pág. 85) verifica-se que a principal alteração consiste na presença do sinal a δ 2,35 ppm correspondente à ressonância do grupo metilo do anel B do composto (**88b**). Estes dados permitem concluir que se está na presença de uma estrutura similar.

4.2.4 – Caracterização da (2Z,4E)-1,5-difenil-3,5-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona



A análise do espectro de próton (**Figura 12**, Anexo V, pág. 92) da (2Z,4E)-1,5-difenil-3,5-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88c**) permite verificar a presença de dois sinais com desvio químico δ 3.82 e 3.85 ppm correspondentes aos grupos metoxilo. Estes prótons surgem ligeiramente desprotegidos devido ao efeito indutivo desprotector do átomo de oxigénio.

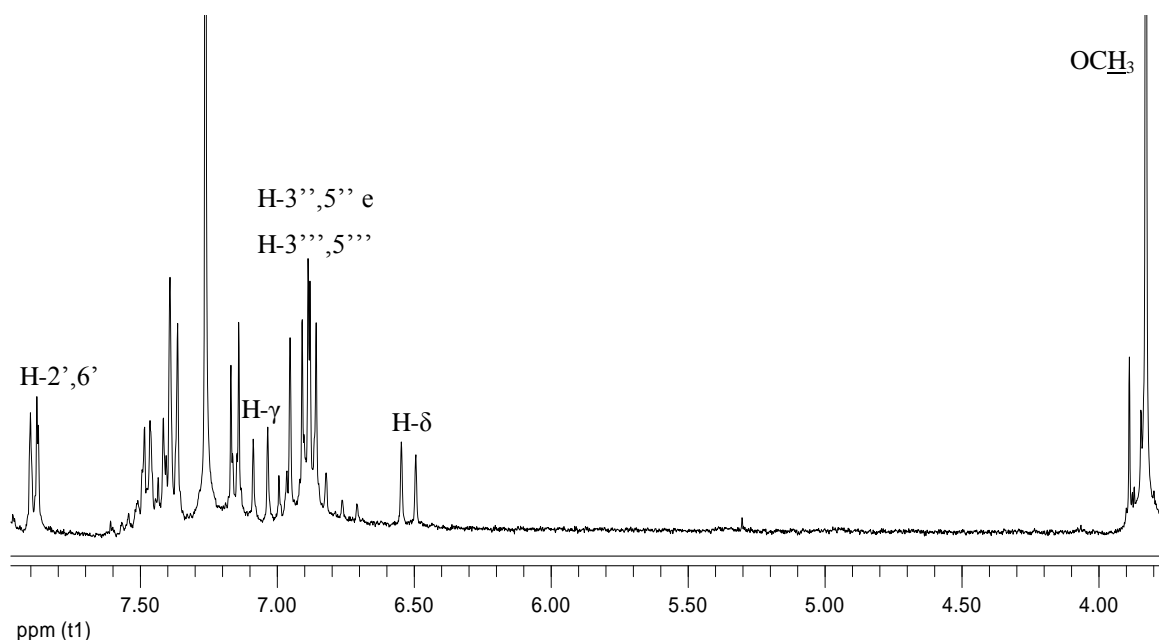


Figura 12 – Ampliação do espectro de RMN de ^1H da (2Z,4E)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88c**).

Para além destes sinais, identifica-se também a presença do sinal correspondente à ressonância dos prótons da zona olefinica, assim temos que o próton H- α surge como singuleto a δ 6.95 ppm, o próton H- δ surge na forma de duplete a δ 6.52 ppm e J 15.8 Hz e o próton H- γ surge a δ 7.06 ppm com J 15.8 Hz. A constante de acoplamento 15.8 Hz permite concluir que o sistema vinílico C $_{\gamma}$ =C $_{\delta}$ apresenta configuração *trans*. A presença do sinal em forma de singuleto correspondente a H- α permite afirmar que a reacção de substituição ocorreu na posição β .

Nos prótons aromáticos podemos identificar a ressonância dos prótons H-2',6' do anel A, que surgem a δ 7.89 ppm. Dos anéis B e C, podemos identificar os prótons H-3,5 e H-3'',5'' a δ 6.87 ppm e 6.90 ppm. Estes são os prótons aromáticos mais protegidos uma vez que se encontram em posição *orto* relativamente aos grupos metoxilos, sofrendo assim o seu efeito mesomérico protector.

A estereoquímica da (2*Z*,4*E*)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88c**) foi confirmada pelos efeitos NOE observados no espectro de NOESY (*Anexo VI*, pág. 95). A proximidade entre o próton H- α e os prótons H- γ e H-6' do anel A estabelece a configuração *trans* da dupla ligação α : β . A proximidade observada entre o próton H- δ e os prótons H-2'',6'' do anel C e H-2,6 do anel B permite também concluir que a dupla ligação γ : δ apresenta também configuração *trans*.

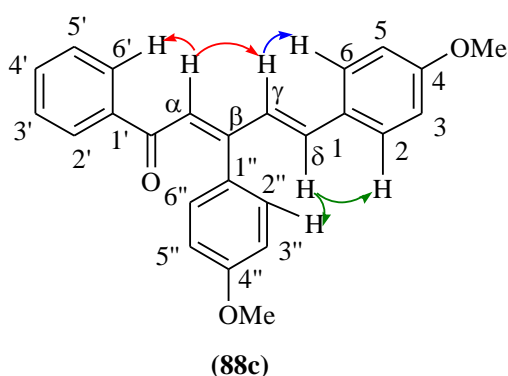


Figura 13 – Conectividade observadas no espectro de NOESY para a (2*Z*,4*E*)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88c**).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (*Anexo VII*, pág. 98) foi auxiliada com os espectros de correlação heteronuclear HSQC (*Anexo VIII*, pág. 101) e HMBC. O sinal que se identifica com maior facilidade é o correspondente à ressonância do carbono carbonílico, a elevados valores de frequência, a desvio δ 191.4ppm.

Outros sinais característicos e que surgem a baixos valores de frequência são os correspondentes aos carbonos do grupo metoxilo, que surgem a δ 55.2-55.3ppm.

As ressonâncias dos carbonos C- γ e C- δ surgem respectivamente a δ 130.3 e 138.4 ppm, surgindo este último a valores de frequência mais elevados devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

A análise do espectro de HMBC (**Figura 14**) permite-nos identificar o carbono β que surge a desvio químico δ 154.2 ppm.

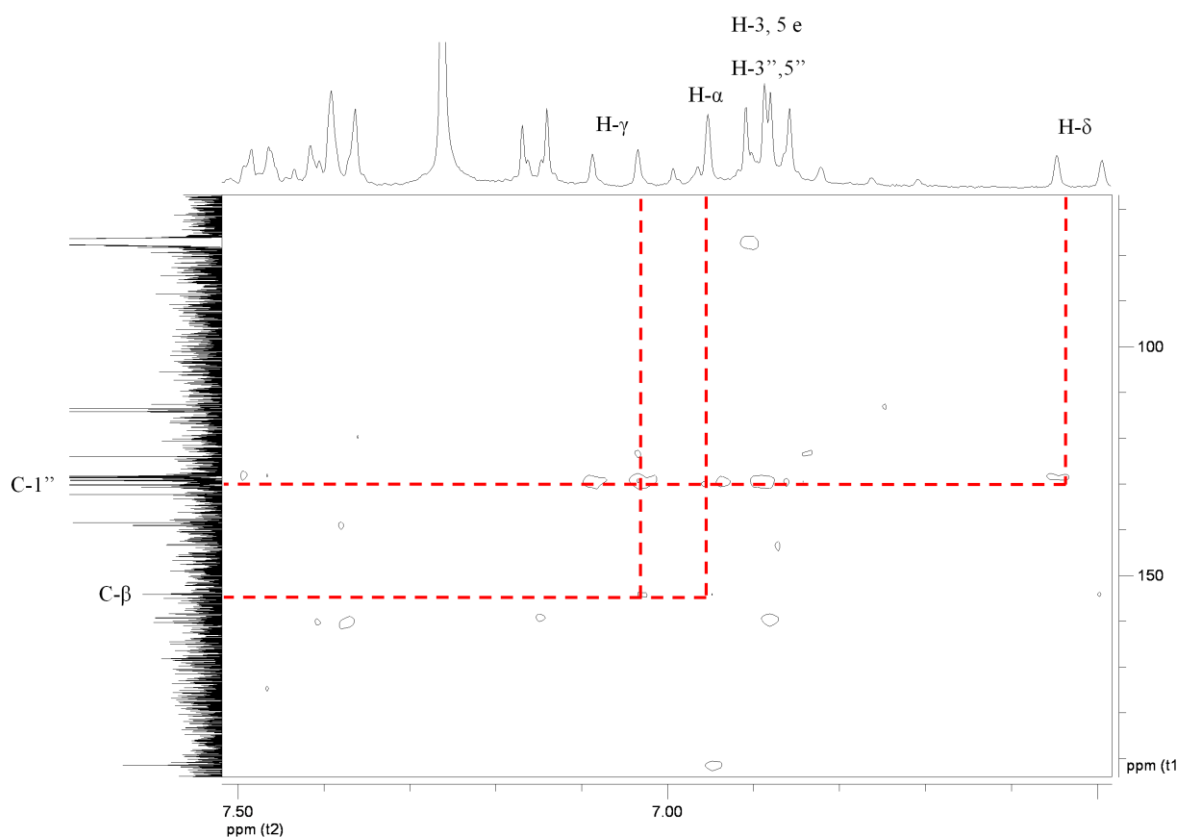


Figura 14 – Ampliação do espectro de HMBC da (2Z,4E)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2.4-pentadieno-1-ona (**88c**).

A presença de grupos dadores de electrões como o grupo metoxilo aumenta a densidade electrónica do anel benzénico fazendo com que os sinais correspondentes à ressonância destes carbonos surjam a menores valores de frequência. Assim, temos que C-3,5 e C-3'',5'' surgem a δ 113.5 e 114.2 ppm.

A δ 159.2 ppm e δ 160.2ppm surgem, respectivamente, os carbonos aromáticos C-4 e C-4''. Estes são os carbonos aromáticos mais desprotegidos uma vez que estão directamente ligados a um átomo de oxigénio e sofrem o efeito indutivo deste átomo.

4.3 – Caracterização por Espectrometria de massa (EM)

4.3.1 – Caracterização da (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona

O espectro de massa de impacto electrónico da (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**) (*Anexo IX*, pág. 106) apresenta o sinal correspondente ao ião molecular M^+ com elevada intensidade (100%) (**Figura 15**).

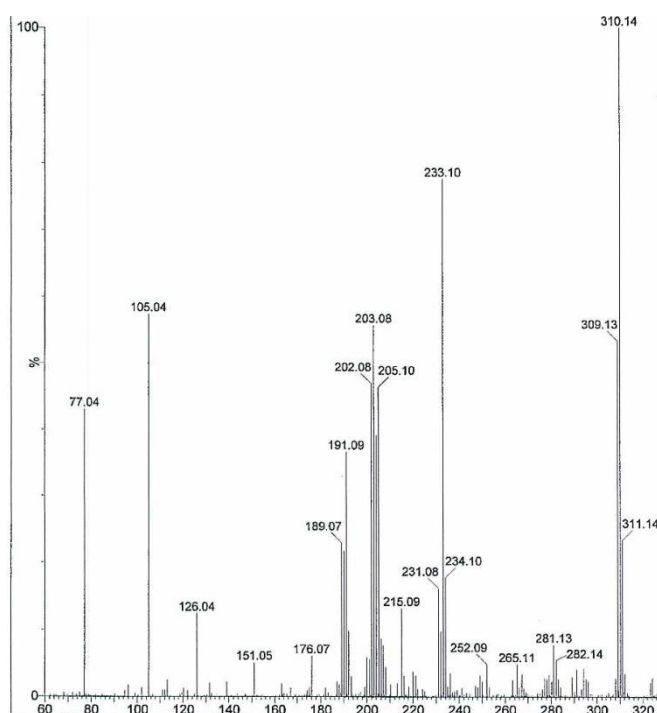
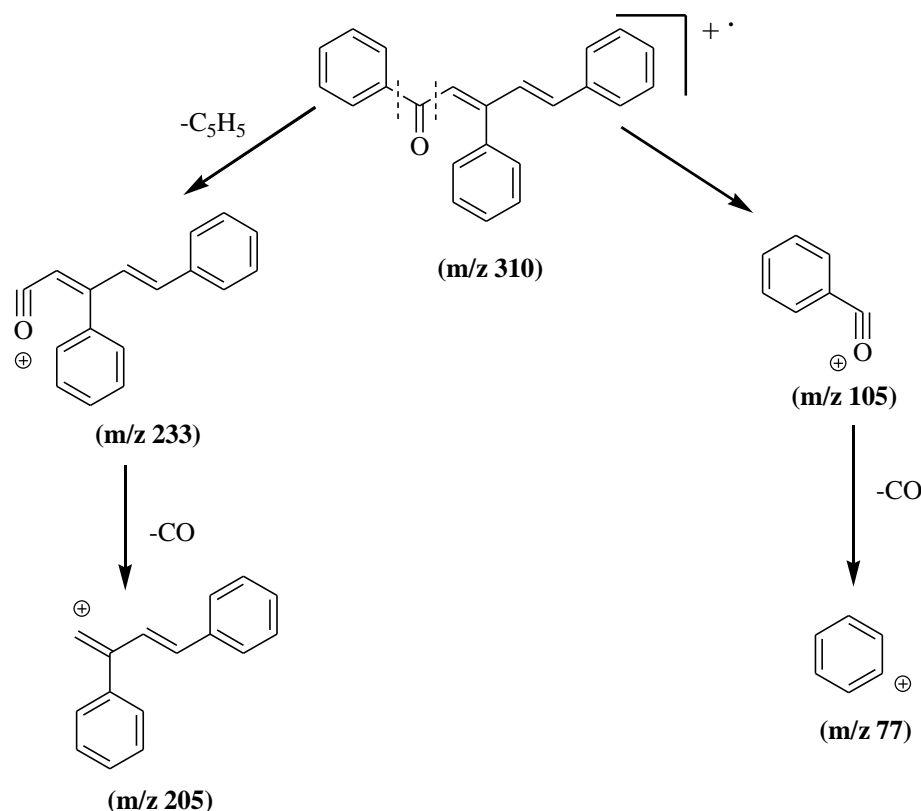


Figura 15 – Espectro de massa de impacto electrónico da (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**).

Os fragmentos mais frequentes são aqueles que derivam da fissão das ligações em torno do grupo carbonilo e no espectro de massa deste composto o pico correspondente ao valor de m/z 105 aparece como um pico base. Este por sua vez sofre a perda de uma molécula de CO para dar origem ao ião fenilo (m/z 77) (*Esquema 26*).



Esquema 26

4.3.2 – Caracterização da (2Z,4E)-1.5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona

O espectro de massa de impacto electrónico da (2Z,4E)-1.5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88a**) (*Anexo X*, pág. 111) apresenta o sinal correspondente ao ião molecular M^+ com intensidade relativa moderada (70%). Tal como se verificou para a (2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (**87a**) os picos

com maior intensidade correspondem aos iões resultantes da quebra das ligações em torno do grupo carbonilo. Tal como se verificou para o composto anterior o pico de m/z 105 é o pico base, este novamente perde uma molécula de CO para dar origem ao ião fenilo de m/z 77 (*Esquema 27*).

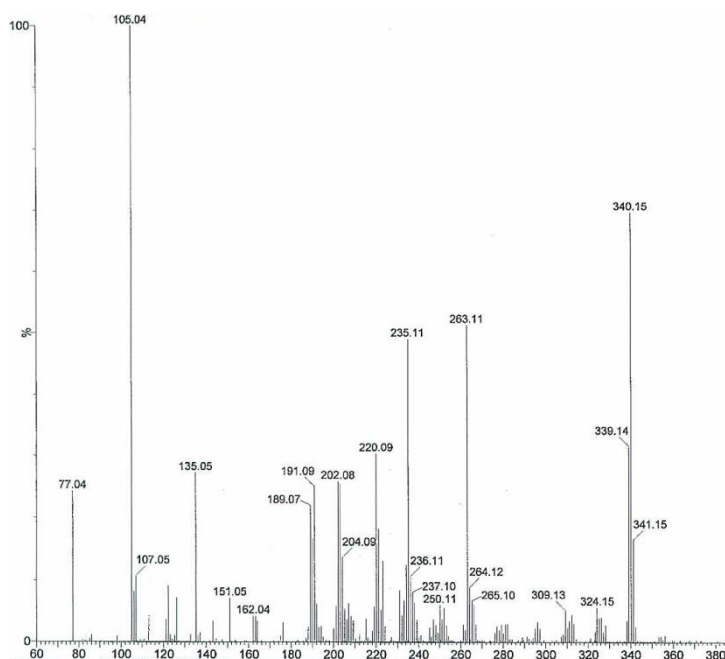
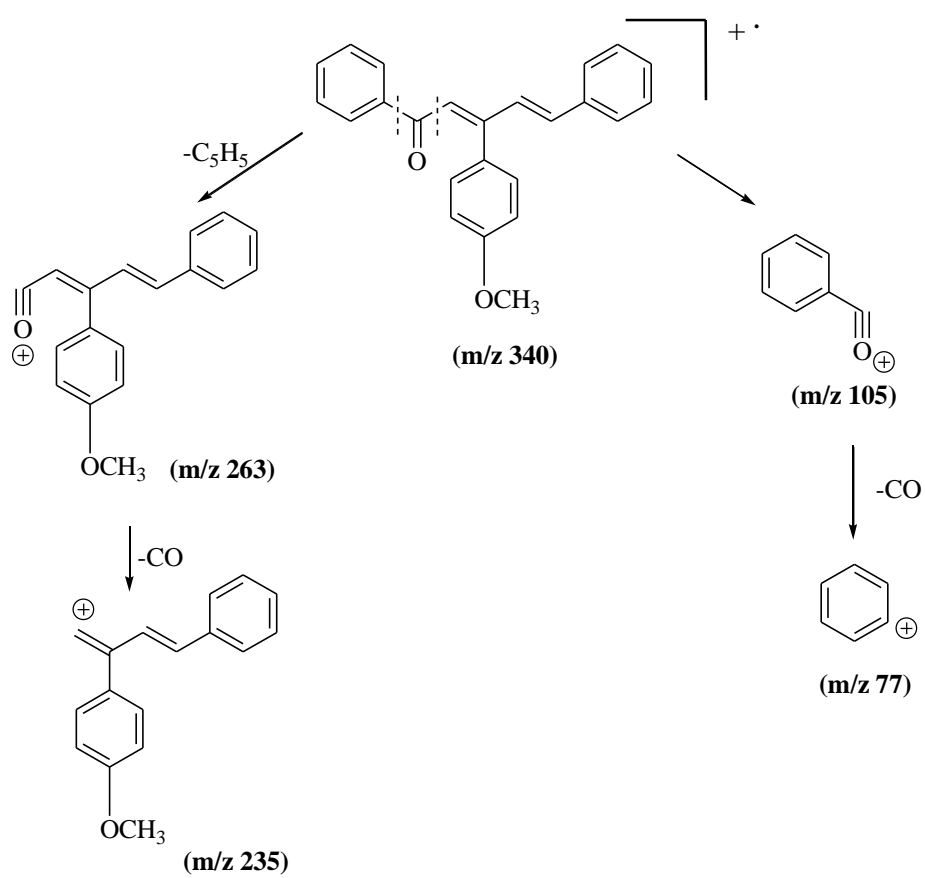


Figura 16 – Espectro de massa de impacto electrónico da (2Z,4E)-1.5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (**88a**).



Esquema 27

Capítulo 5

Parte Experimental

5.1 – Reagentes e equipamentos utilizados

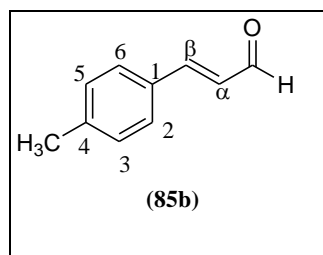
- Os reagentes comerciais foram usados sem qualquer purificação prévia.
- Os solventes utilizados nas transformações e operações de purificação efectuadas eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.
- A dimetilformamida foi seca, por aquecimento em presença de sulfato de magnésio e de seguida sofreu uma destilação a pressão reduzida.
- O tetra-hidrofurano foi seco, por aquecimento a refluxo na presença de potássio e de benzofenona e de seguida sofreu uma destilação simples.
- As reacções químicas foram controladas por cromatografia de camada fina, em folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 F₂₅₄ da Merck ou sílica gel NHR/UV₂₅₄ da Macharey Nigel.
- As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efectuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas de uma camada de sílica gel Merck 60 GF, com uma espessura de 0,5 mm.
- Para as purificações por cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60, da Merck, de granulometria de 70–230 mesh.
- Nas várias cromatografias de camada fina efectuadas, depois da eluição dos compostos, as placas foram observadas à luz ultravioleta a λ 254 e/ou 366nm.
- As reacções sob irradiação microondas foram efectuadas num forno microondas Ethos MicroSYNTH Labstation (Milestone Inc.) usando um sensor de fibra óptica para controlo da temperatura
- Os espectros de RMN da maioria dos compostos foram obtidos num aparelho Bruker Avance 300, operando a uma frequência de 300,13 MHz para ¹H e de 75,47 MHz para ¹³C. Alguns destes espectros foram obtidos num aparelho Bruker Avance 500 operando a 500,13 MHz para ¹H e 125,76 MHz para ¹³C. Foi usado o tetrametilsilano como padrão interno. Os desvios químicos (δ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos, à temperatura ambiente e em solução de clorofórmio deuterado.

5.2 – Síntese de precursores

5.2.1 – Síntese de cinamaldeídos

A uma solução de bromobenzeno (15 mmol) adequadamente substituído em dimetilformamida seca (40 mL), adicionou-se acroleína dietilacetal (6.9 mL, 45 mmol), acetato de tetrabutilamónio (9.0 g, 30 mmol), carbonato de potássio (3.1 g, 22.5 mmol), cloreto de potássio (1.1 g, 15 mmol) e acetato de paládio (0.1 g, 0.45 mmol). A mistura reaccional é aquecida a 90 °C por um período de tempo variável consoante o tipo de cinamaldeído a preparar (8 horas, 4-metoxicinamaldeído; 4 horas, 4-metilcinamaldeído e 5 horas, 4-nitrocinaldeído). Após este período, retira-se o aquecimento, acidifica-se com uma solução aquosa HCl (2 mol.dm⁻³) e deixa-se a agitar durante 10 minutos à temperatura ambiente. Seguidamente, verte-se a mistura reaccional numa mistura de água e gelo e filtra-se o sólido formado. Quando não há formação de precipitado é necessário extrair com éter etílico. Lava-se, então a fase orgânica com água (2 x 50 mL), seca-se sobre sulfato de sódio anidro e após evaporação do solvente purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura éter de petróleo : diclorometano (3:7) como eluente. Após evaporação do solvente, obtiveram-se os cinamaldeídos pretendidos em bons rendimentos.

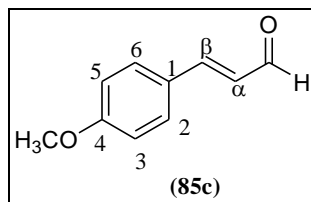
4-metilcinamaldeído (84b); (93%); p. f. = 146-149°C



***RMN ¹H*:** δ = 2,34 (s, 3H, 4-CH₃); 6,65 (dd, 1H, H- α , *J* 16,0 e 7,9 Hz); 7,20 (d, 2H, H-3,5, *J* 8,0 Hz); 7,40 (d, 1H, H- β , *J* 16,0Hz); 7,42 (d, 2H, H-2,6, *J* 8,0 Hz); 9,63 (d, 1H, CHO, *J* 7,9Hz).

***RMN*¹³C**: δ = 21,3 (4-CH₃), 127,2 (C- α); 128,3 (C-2,6); 129,6 (C-3,5); 131,0 (C-1); 141,7 (C-4); 152,9 (C- β); 193,7 (C=O).

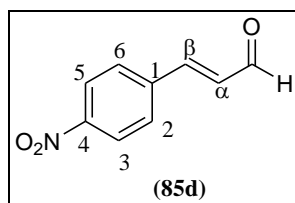
4-metoxicinamaldeído (84c); (85%); p. f. = 46-48°C (Lit.⁵⁴ 56-57°C);



***RMN*¹H**: δ = 3,82 (s, 3H, 4-OCH₃); 6,58 (dd, 1H, H- α , *J* 15,8 e 7,8 Hz); 6,92 (d, 2H, H-3,5, *J* 8,8 Hz); 7,39 (d, 1H, H- β , *J* 15,8 Hz); 7,49 (d, 2H, H-2,6, *J* 8,8 Hz); 9,62 (d, 1H, CHO, *J* 7,8 Hz).

***RMN*¹³C**: δ = 55,1 (4-OCH₃), 114,2 (C-2,6); 126,0 (C- α); 126,4 (C-1); 130,1 (C-3,5); 152,6 (C- β); 161,9 (C-4); 193,5 (CHO).

4-nitrocinnamaldeído (84d); (69%); p. f. = 140-144°C (Lit.⁵⁴ 139-140°C);



***RMN*¹H**: δ = 6,82 (dd, 1H, H- α , *J* 16,1 e 7,4 Hz); 7,54 (d, 1H, H- β , *J* 16,1 Hz); 7,74 (d, 2H, H-2,6 *J* 8,7 Hz); 8,30 (d, 2H, H-3,5 *J* 8,7 Hz); 9,79 (d, 1H, CHO, *J* 7,4 Hz).

***RMN*¹³C**: δ = 124,4 (C-3,5); 129,1 (C-2,6); 131,7 (C- α); 139,9 (C-1); 148,9 (C- β); 149,0 (C-4); 192,9 (CHO).

5.2.2 – Síntese de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

A uma solução de acetofenona (5.15mg, 42.9 mmol) em metanol (200 mL) adiciona-se uma solução de hidróxido de sódio a 60 % (200 mL) e o cinamaldeído apropriado (55.1 mmol). A mistura reaccional é mantida em agitação, à temperatura ambiente durante 20 horas. Após este período verte-se sobre uma mistura de água e gelo e acidifica-se com uma solução diluída de HCl a pH 4. O sólido obtido é filtrado, dissolvido numa pequena quantidade de diclorometano, e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura éter de petróleo / diclorometano (1:1) como eluente. Após evaporação do solvente o resíduo é recristalizado em etanol obtendo-se o produto pretendido em bons rendimentos.

A caracterização estrutural da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a**) já foi previamente reportada na literatura.⁴¹

(*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (9a); (70%); p.f. 100-101°C (Lit.⁴¹ – 103°C).

(*E,E*)-4-metilcinamilidenoacetofenona (9b); (58%); p.f. = 95-96°C;

***RMN*¹H:** δ = 2,37 (s, 3H, 4-CH₃); 6,95-7,06 (m, 2H, H- γ e δ); 7,07 (d, 1H, H- α , *J* 14,8Hz); 7,18 (d, 2H, H-3,5, *J* 8,1 Hz); 7,40 (d, 2H, H-2,6, *J* 8.1 Hz); 7,49 (dd, 2H, H-3',5', *J* 8,0 e 7,3 Hz); 7,57 (tt, 1H, H-4', *J* 7,3 e 1,8 Hz); 7,56-7,68 (m, 1H, H- β); 7,98 (dd, 2H, H-2',6', *J* 8,0 e 1,8 Hz).

***RMN*¹³C:** δ = 21,4 (4-CH₃), 124,9 (C- α); 126,0 (C- γ); 127,3 (C-2,6), 128,4 (C-2',6'); 128,5 (C-3',5'); 129,6 (C-3,5); 132,6 (C-4'); 133,4 (C-1); 138,3 (C-1'); 139,5 (C-4); 142,1 (C- δ); 145,2 (C- β); 190,6 (C=O).

(*E,E*)-4-metoxicinamilidenoacetofenona (9c); (60%); p.f. = 113-115°C;

***RMN*¹H:** δ = 3,84 (s, 3H, 4-OCH₃); 6,86-7,01 (m, 2H, H- γ e δ); 6,90 (d, 2H, H-2,6, *J* 8,8 Hz); 7,05 (d, 1H, H- α , *J* 14,8 Hz); 7,45 (d, 2H, H-3,5, *J* 8,8 Hz); 7,48 (dd, 2H, H-3',5', *J* 7,8 e 7,2 Hz); 7,55 (tt, 1H, H-4', *J* 7,2 e 1,4 Hz); 7,61 (dd, 1H, H- β , *J* 14,8 e 9,8 Hz); 7,97 (dd, 2H, H-2',6', *J* 7,8 e 1,4 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 55,3 (4-OCH₃), 114,2 (C-2,6), 124,3 (C- α); 124,8 (C- γ); 128,3 (C-2',6'); 128,5 (C-3',5'); 128,8 (C-3,5); 128,9 (C-1); 132,5 (C-4'); 138,4 (C-1'); 141,8 (C- δ); 145,4 (C- β); 160,6 (C-4); 190,5 (C=O).

5.2.3 – Síntese de *(E,E)*-4-nitrocinamilidenoacetofenona

A uma solução de acetofenona (16,6 mmol) em THF seco (80 mL) adiciona-se hidreto de sódio (0,9 g; 36,5 mmol) e deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente. Seguidamente adiciona-se uma solução de 4-nitrocinamaldeído (19,9 mmol) em THF seco (50 mL). Deixa-se a mistura reaccional sob atmosfera de azoto, com agitação constante durante 12 horas. Após este período, verte-se a mistura sobre uma mistura de água (150 mL) e gelo (100 g), e acidifica-se com uma solução diluída de HCl até pH 4. O sólido obtido é filtrado, dissolvido em diclorometano (20 mL) e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura éter de petróleo/diclorometano (1:1) como eluente. Após evaporação do solvente o resíduo é recristalizado em etanol obtendo-se a *(E,E)*-4-nitrocinamilidenoacetofenona (**9d**) com rendimento de 50%.

***(E,E)*-4-nitrocinamilidenoacetofenona (**9d**)**; (50%); p.f. = 168-170 (Lit.⁴ 171-173°C).

RMN ^1H : δ = 7,05 (d, 1H, H- δ , J 15,5 Hz); 7,07-7,21 (m, 1H, H- γ); 7,22 (d, 1H, H- α , J 14,9 Hz); 7,51 (dd, 2H, H-3',5', J 7,8 e 7,5 Hz); 7,60 (dd, 1H, H- β , J 14,9 e 10,7 Hz); 7,61 (t, 1H, H-4', J 7,5 Hz); 7,64 (d, 2H, H-2,6, J 8,8 Hz); 7,99 (dd, 2H, H-2',6', J 7,8 e 1,6 Hz); 8,24 (d, 2H, H-3,5, J 8,8 Hz);

RMN ^{13}C : δ = 124,2 (C-3,5); 127,7 (C-2,6), 127,8 (C- α); 128,4 (C-2',6'); 128,7 (C-3',5'); 131,0 (C- γ); 133,0 (C-4'); 137,8 (C-1'); 138,5 (C- δ); 142,3 (C-1); 143,1 (C- β); 147,6 (C-4); 190,1 (C=O).

5.3 – Estudos de reacção de Heck

5.3.1 – Síntese de 1,3,3-trifenil-1-propanona

Adicionou-se a (*E*)-calcona (3.4 mmol) a uma mistura de iodobenzeno (8.16 mmol) e trietilamina (11.56 mmol). Posteriormente, adicionou-se o acetato de paládio(II) (0.017 mmol) e DMF (1 mL). A mistura é purgada sob atmosfera de azoto e posteriormente é adicionado o ácido fórmico (8.97 mmol) de uma só vez. A mistura reaccional é colocada a 80°C durante 6 horas. Após terminada a reacção, retira-se o aquecimento e adiciona-se água e extrai-se a fase orgânica com acetato de etilo e seca-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente purifica-se o resíduo obtido por cromatografia de camada fina usando como eluente o benzeno. Após evaporação do solvente, obteve-se o composto pretendido, a 1,3,3-trifenil-1-propanona (**84**) com rendimento de 25%.

1,3,3-trifenil-1-propanona (84); (25%);

RMN de ^1H : δ = 3,74 (d, 2H, H-3, *J* 7.3 Hz); 4,83 (t, 1H, H-2, *J* 7.3 Hz); 7,25 (m, 5H, H-2'', 6'', H-3'',5'', H-4''); 7,41-7,47 (m, 3H, H-3',5', H-4',); 7,52-7,58 (m, 5H, H-2'',6'', H-3'',5'', H-4''); 7,94 (d, 2H, H-2',6').

RMN de ^{13}C : δ = 44,7 (C-2); 45,0 (C-3); 126,4-127,8 (C-2'',6'', C-3'',6'', C-4''); 128,0 (C-3',5'); 128,5 (C-2',6'); 133,1 (C-1'); 137,0 (C-1''); 144,1 (C-1'''); 198,0 (C=O).

5.3.2 – Síntese de (2*Z*,4*E*)-1,3,5-triaril-2,4-pentadieno-1-onas

A uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a-c**) (0,66 mmol) em DMF (2 mL) adiciona-se iodobenzeno (0,66 mmol, 0,14 mL), acetato de potássio (0.188 g, 1,65 mmol) e acetato de paládio (II) (0,007 g, 0,033 mmol). A mistura reaccional é colocada a 60°C durante aproximadamente 24 horas. Após este período, retira-se o aquecimento e verte-se a mistura reaccional sobre água, extrai-se a fase aquosa com éter etílico e seca-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente purifica-se o resíduo obtido por cromatografia de camada fina usando como eluente a mistura éter de

petróleo : acetato de etilo (9:1). Após evaporação do solvente, obteve-se a (2Z,4E)-1,3,5-triaril-2,4-pentadieno-1-onas (**87a-c**).

(2Z,4E)-1,3,5-trifenil-2,4-pentadieno-1-ona (87a); (21,8%);

RMN de ^1H : δ = 6,73 (d, 1H, H- δ , J 16,2 Hz); 6,88 (s, 1H, H- α); 7,25-7,54 (m, 13H, H-3',5', H-4', H-2,6, H-3,5, H-4, H-2'',6'', H-3'',5'', H-4''); 8,00 (d, 2H, H-2',6', J 7,2 Hz); 8,50 (d, 1H, H- γ , J 16,2 Hz).

RMN de ^{13}C : δ = 122,4 (C- α); 126,9 (C- γ); 127,6 (C-2', C-6'); 128,2, 128,3, 128,4, 128,5, 128,6, 128,7, 128,9, 129,2, 130,2, 132,5 (C-3',5', C-4', C-1, C-2,6, C-3,5, C-4, C-2'',6'', C-3'',5'', C-4'') 140,5 (C-1''); 141,1 (C- δ); 155,9 (C- β); 190,9 (C=O).

EM/EI m/z (int. rel.): 310 (M^+ , 100), 309 (53), 282 (5), 281 (8), 265 (5), 252 (5), 234 (18), 233 (78), 231 (16), 215 (13), 205 (46), 203 (56), 202 (47), 191 (37), 189 (23), 176 (6), 151 (5), 126 (12), 105 (57), 77 (43).

(2Z,4E)-1,5-difenil-3-(4-metilfenil)-2,4-pentadieno-1-ona (87b); (4%)

RMN de ^1H : δ = 2,35 (s, 3H, 4-CH₃); 6,70 (d, 1H, H- δ , J 16,2 Hz); 7,01 (s, 1H, H- α); 7,33-7,55 (m, 12H, H-3',5', H-4', H-2,6, H-3,5, H-2'',6'', H-3'',5'', H-4''); 8,01 (d, 2H, H-2',6', J 1,5 Hz); 8,50 (d, 1H, H- γ , J 16,2 Hz).

(2Z,4E)-1,3,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (87c); (7%)

RMN de ^1H : δ = 3,87 (s, 3H, 4-OCH₃); 6,54 (d, 1H, H- δ , J 15,9 Hz); 6,86-6,99 e 7,42-7,61 (m, 12H, H-3',5', H-4', H-2,6, H-3,5, H-2'',6'', H-3'',5'', H-4''); 7,86 (d, 1H, H- γ , J 15,9 Hz); 8,37 (d, 2H, H-2',6', J 8,8Hz).

5.3.3 – Síntese de (2Z,4E)-1,5-diaril-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas

A uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**9a-c**) (0,66 mmol) em DMF (2 mL) adiciona-se iodoanisol (0,66 mmol, 0,14mL), acetato de potássio (0,188 g, 1,65 mmol), brometo de tetrabutilamónio (0,210 g, 0,66 mmol) e acetato de paládio (II) (0,007 g, 0,033mmol). A mistura reaccional é colocada a 60°C durante aproximadamente 24 horas. Após este período, retira-se o aquecimento e verte-se a mistura reaccional sobre

água, extrai-se a fase aquosa com éter etílico e seca-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente purifica-se o resíduo obtido por cromatografia de camada fina usando como eluente a mistura éter de petróleo : acetato de etilo (9:1). Após evaporação do solvente, obteve-se a (2*Z*,4*E*)-1,5-diaril-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas (**88a-c**).

(2*Z*,4*E*)-1,5-difenil-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (88a**);** (18,3%);

RMN de ^1H : δ = 2,17 (s, 3H, 4-OCH₃); 6,77 (d, 1H, H- δ , *J* 16,2 Hz); 6,88 (s, 1H, H- α); 6,99 (d, 2H, H-3'', 5'', *J* 6,7 Hz); 7,26-7,55 (m, 8H, H-3', 5', H-4', H-2,6, H-3, 5, H-4, H-2'', 6''); 8,00 (dd, 2H, H-2', 6', *J*=1,6 Hz e *J*= 7,0 Hz); 8,72 (d, 1H, H- γ , *J* 16,2 Hz).

RMN de ^{13}C : δ = 55,4 (4-OCH₃); 113,8 (C-3'', 5''); 121,6 (C- α); 127,4 (C- γ); 127,6 (C-2,6) 128,2 (C-2',6'); 128,5, 128,6, 128,7, 128,9 (C-3,5, C-4, C-3', 5'); 130,6 (C-2'',6''); 132,4 (C-1'); 132,9 (C-1''); 136,7 (C-1); 139,7 (C-4'); 140,9 (C- δ); 155,8 (C- β); 160,3 (C-4''); 190,9 (C-1).

EM/EI m/z (int. rel.): 340 (M⁺, 70), 339 (31), 324 (6), 309 (5), 265 (7), 264 (9), 263 (51), 250 (6), 237 (8), 236 (11), 235 (49), 220 (30), 204 (14), 202 (26), 191 (25), 189 (22), 162 (4), 151 (7), 135 (27), 107 (11), 105 (100), 77 (24).

(2*Z*,4*E*)-1,5-difenil-5-(4-metilfenil)-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (88b**);**

(4.2%);

RMN de ^1H : δ = 2,35 (s, 3H, 4-CH₃); 3,86 (s, 3H, 4-OCH₃); 6,75 (d, 1H, H- δ , *J* 16,3Hz); 6,85 (s, 1H, H- α); 7,11-7,16 (m, 2H, H-3'',5''); 7,41-7,57 (m, 9H, H-2',6', H-3',5', H-4', H-2,6, H-2'',6''); 7,52 (d, 1H, H- γ , *J* 16,3Hz); 8,00 (d, 2H, H-2', 6', *J* 7,0Hz).

(2*Z*,4*E*)-1,5-difenil-5-(4-metilfenil)-3-(4-metoxifenil)-2,4-pentadieno-1-ona (88c**);**

(12%);

RMN de ^1H : δ = 6,52 (d, 1H, H- δ , *J* 15,8Hz); 6,95 (s, 1H, H- α); 6,87 (d, 2H, H-3'', 5'', *J* 6,6Hz) e 6,90 (d, 2H, H-3'', 5'', *J* 6,6Hz); 7,06 (d, 1H, H- γ , *J* 15,8Hz); 7,14-7,51 (m, 7H, H-3', 5', H-4, H-2,6, H-2'', 6''); 7,89 (d, 2H, H-2', 6', *J* 8,6Hz).



RMN de ^{13}C : δ = 55,2, 55,3 (4-OCH₃, 4''-OCH₃); 114,1 e 113,5 (C-3, 5, C-3'', 5''); 124,0 (C- α); 128,2 e 128,3 (C-2', 6'); 128,5 (C-2'', 6''); 128,6 (C-2, 6); 130,1 (C-1''); 130,3 (C- γ); 131,3 (C-4') 132,3 (C-1'); 138,4 (C- δ); 139,0 (C-1); 154,2 (C- β); 159,2 (C-4); 160,2 (C-4''); 191,4 (C=O).

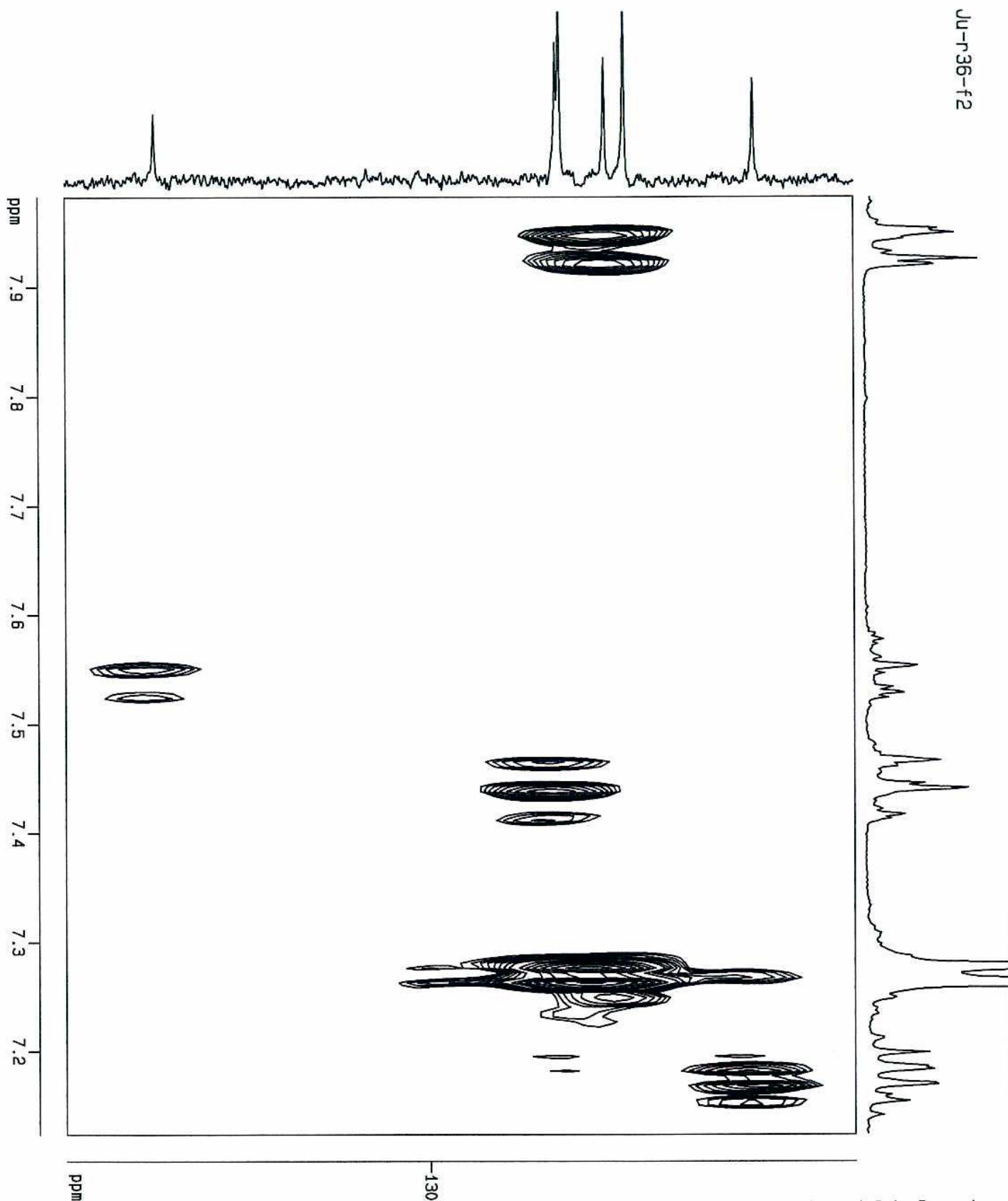
Capítulo 6

Bibliografía

1. Li J. J., Gribble G. W. in “*Palladium in heterocyclic chemistry*”, Pergamon, Oxford, **2000**, p. 14.
2. Trzeciak A. M., Ziółkowski J. J., *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, 249, 2308–2322.
3. Carey F. A., Sundberg R. J., “*Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*”, 5th edition, Springer, Nova Iorque, **2007**, p. 715.
4. Santos C. M. M., Tese de Doutorado “*Transformações de cetonas α,β e $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas. Novas rotas de síntese de 2,3-diarilxantonas*”, **2007**.
5. Cabri W., Candiani I., DeBernardinis S., Francalanci F., Penco S., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5796-5800.
6. Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P., “*Organic Chemistry*”, **2000**, Oxford University Press, p. 1322-1323.
7. Beletskaya I. P., Cheprakov A. V., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3009-3066.
8. Spencer A., *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 258, 101.
9. Cacchi S., Arcadi A., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4236-4240.
10. Jeffery T., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10113-10130.
11. Jeffery T., David M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5751-5754.
12. Jeffery T., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8445–8449.
13. Jeffery T., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1673-1676.
14. Hoffman, R. V., “*Organic Chemistry – An intermediate text*”, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Nova Jersey, **2004**, p. 251.
15. Littke A. F., Fu G. C., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 10-11.
16. Grushin V. V., Alper H., *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1047–1062.
17. Ziegler C. B., Heck R. F., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 15, 2941-2946.
18. Amatore C., Jutand A., *J. Organometall. Chem.*, **1999**, 576, 254–278.
19. Reetz M. T., Westermann E., Lohmer R., Lohmer G., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8449-8452.
20. Plevyak J. E., Dickerson J. E., Heck R. F., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4078-4080.
21. Heck R. F., *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 146–151.
22. Carey F. A., Sundberg R. J., “*Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*”, 5th edition, Springer, Nova Iorque, **2007**, p. 716.
23. Cabri W., Candiani I., *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 2-7.

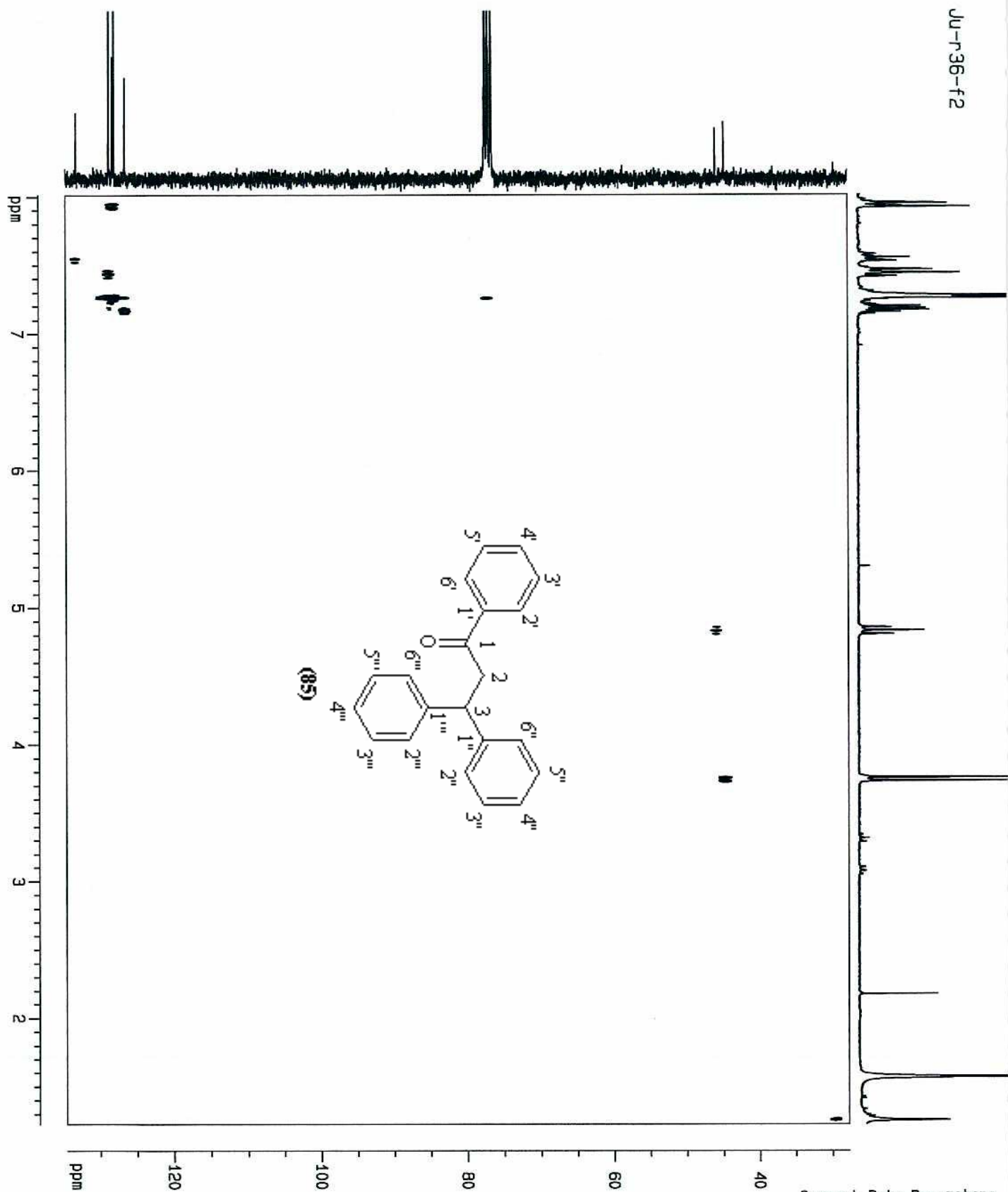
24. Amatore C., Came E., Jutand A., M'Barki M., Meyer G., *Organometallics*, **1995**, *14*, 5605 – 5614.
25. Evans A. S., Tese de Mestrado “*Mechanism of the Heck reaction: nature of oxidative addition and alkene insertion*”, **2004**, p. 13-22.
26. Crisp G. F., *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, *27*, 427-436.
27. Ozawa F., Kubo A., Hayashi T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1417-1419.
28. Shibasaki M., Vogl E. M., *J. Organometall. Chem.*, **1999**, *576*, 1–15.
29. Shibasaki M., Boden C. D. J., Kojima A., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7371.
30. Ludwig M., Stromberg S., Svensson M., Åkermark B., *Organometallics*, **1999**, *18*, 970.
31. Du, L., Wang Y., *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 217-222.
32. Collina S., Urbano M., Magnani A., Loddo G., Azzolina O., *Lett. Org. Chem.*, **2006**, *3*, 16-20.
33. Kappe C. O., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250-6284.
34. Bergbreiter D. E., Furyk S., *Green Chem.*, **2004**, *6*, 280-285.
35. Scholtz M., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 1726-733.
36. Silva A. M. S., Cavaleiro J. A. S., Elguero J., *Liebigs Annalen*, **1997**, 2065-2068.
37. Silva A. M. S., Pinto D. C. G. A., Tavares H. R., Cavaleiro J. A. S., Jimeno M. L., Elguero J., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2031-2038.
38. Silva V. L. M., Tese de Doutoramento, “*Síntese e transformação de 3-estirilcromonas e 3-(2-hidroxifenil)pirazóis com potencial actividade analgésica*”, Universidade de Aveiro, **2004**.
39. Santos C. M. M., Tese de Mestrado, “*Síntese e avaliação da actividade antioxidante de 2-estirilcromonas*”, Universidade de Aveiro, **2000**.
40. Pinto D. C. G. A., Tese de Doutoramento, “*2-Estirilcromonas: Síntese, caracterização estrutural e transformações em pirazóis*”, Universidade de Aveiro, **1996**.
41. Pinto D. C. G. A., Silva A. M. S., Lévai A., Cavaleiro J. A. S., Patonay T., Elguero J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2593-2599.
42. Azarifar D., Ghasemnejad H., *Molecules*, **2003**, *8*, 642-648.
43. Silva A. M. S., Pinto D. C. G., Cavaleiro J. A. S., *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, *39*, 751-758.
44. Lévai A., Jekő J., *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, *43*, 1303-1309.

45. Lévai A., *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, 41, 399-403.
46. Fu R., Xu X., Qun Dang, Xu Bai, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 10810-10816.
47. Lévai A., Silva A. M. S., Cavaleiro J. A. S., Patonay T., Silva V. L. M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 3213-3219.
48. Santos C. M. M., Silva A. M. S., Cavaleiro J. A. S., Lévai A., Patonay T., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2877-2887.
49. a) Kohler, E. P., Butler F. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1926**, 48, 1036; b) Brocchini S. J., Lawton R. G., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6139.
50. Salvador M. A. C., Tese de Mestrado “*Adição conjugada de nitrometano a (E,E)-cinamilidenoacetofenonas e (E)-2-estirilcromonas*”, **2006**, p.52-55.
51. Pereira, S. I. D., Tese de Doutoramento “*Organocatálise e catálise assimétrica: novas aplicações de ferrocenilfosfinas e adição de nitrometano a substratos conjugados*”, Universidade de Aveiro, **2007**.
52. G. A. Molander, B. Singaram e H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 5024.
53. a) Silva A. M. S., Pinto D. C. G. A., Tavares H. R., Cavaleiro J. A. S., Jimeno M. L., Elguero J., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2031-2038. b) Lévai A., Silva A. M. S., Cavaleiro J. A. S., Patonay T., Silva V. L. M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 3213-3219. c) Santos C. M. M., Silva A. M. S., Cavaleiro J. A. S., Lévai A., Patonay T., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2877-2887.
54. Battistuzzi G., Cacchi S., Fabrizi G., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 777.
55. Arcadi A., Cacchi S., Fabrizi G., Marinelli F., Pace P., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 6983-69.



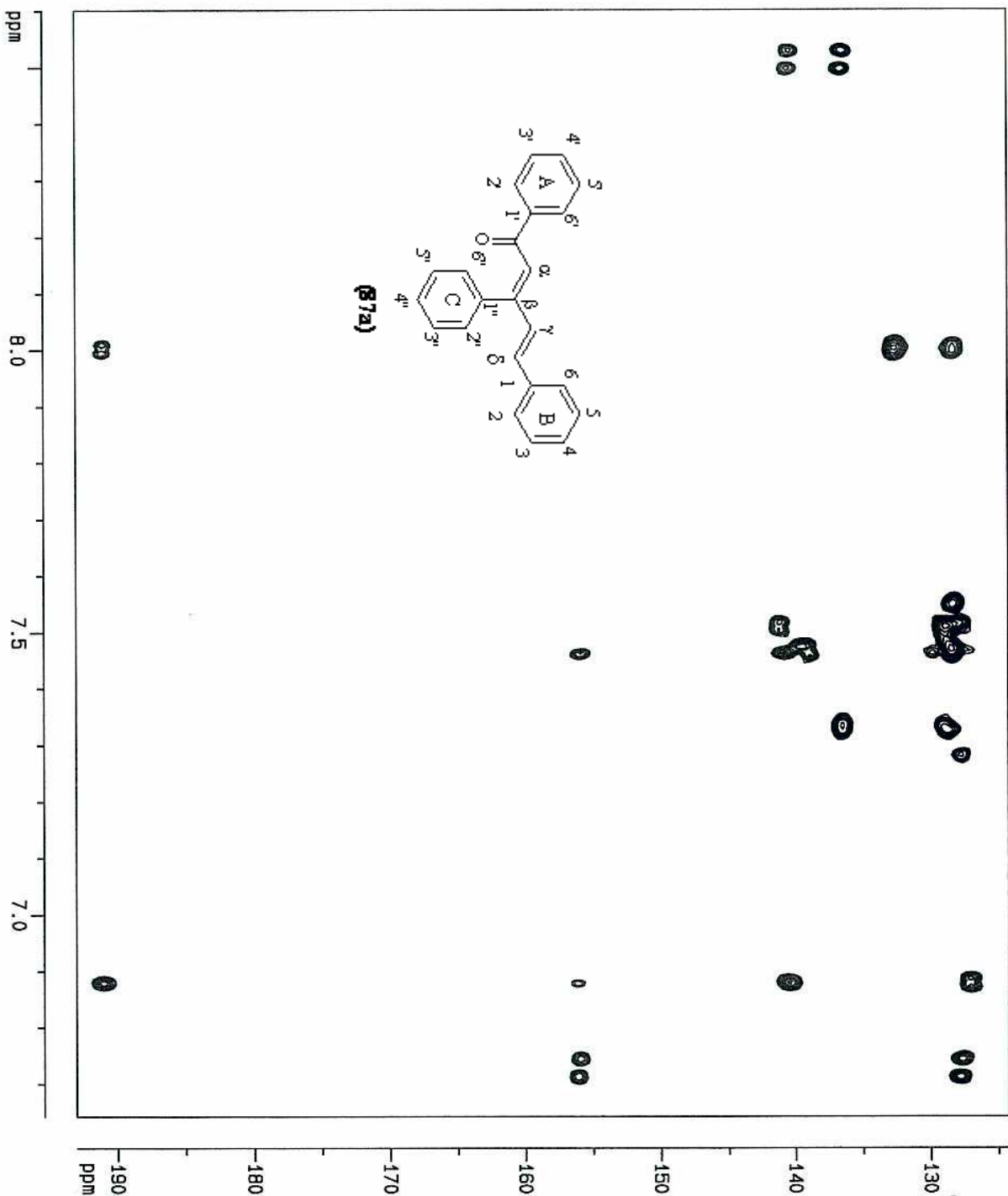
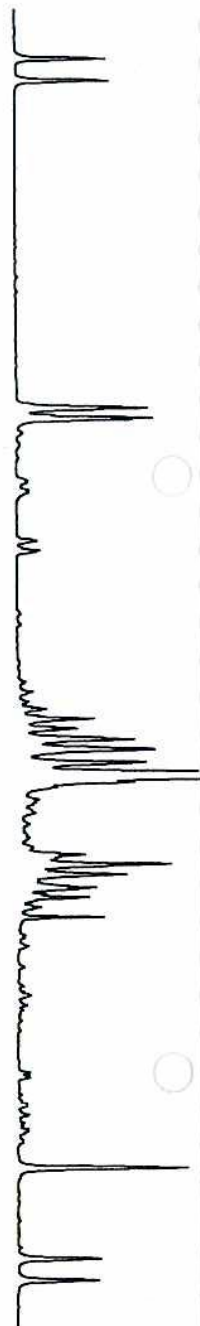
Current Data Parameters

NAME	q2008-28
EXPNO	92
PROCNO	1
Date_	20080528
RG	18390.4
NUC1	1H
SF01	300.1312141 MHz



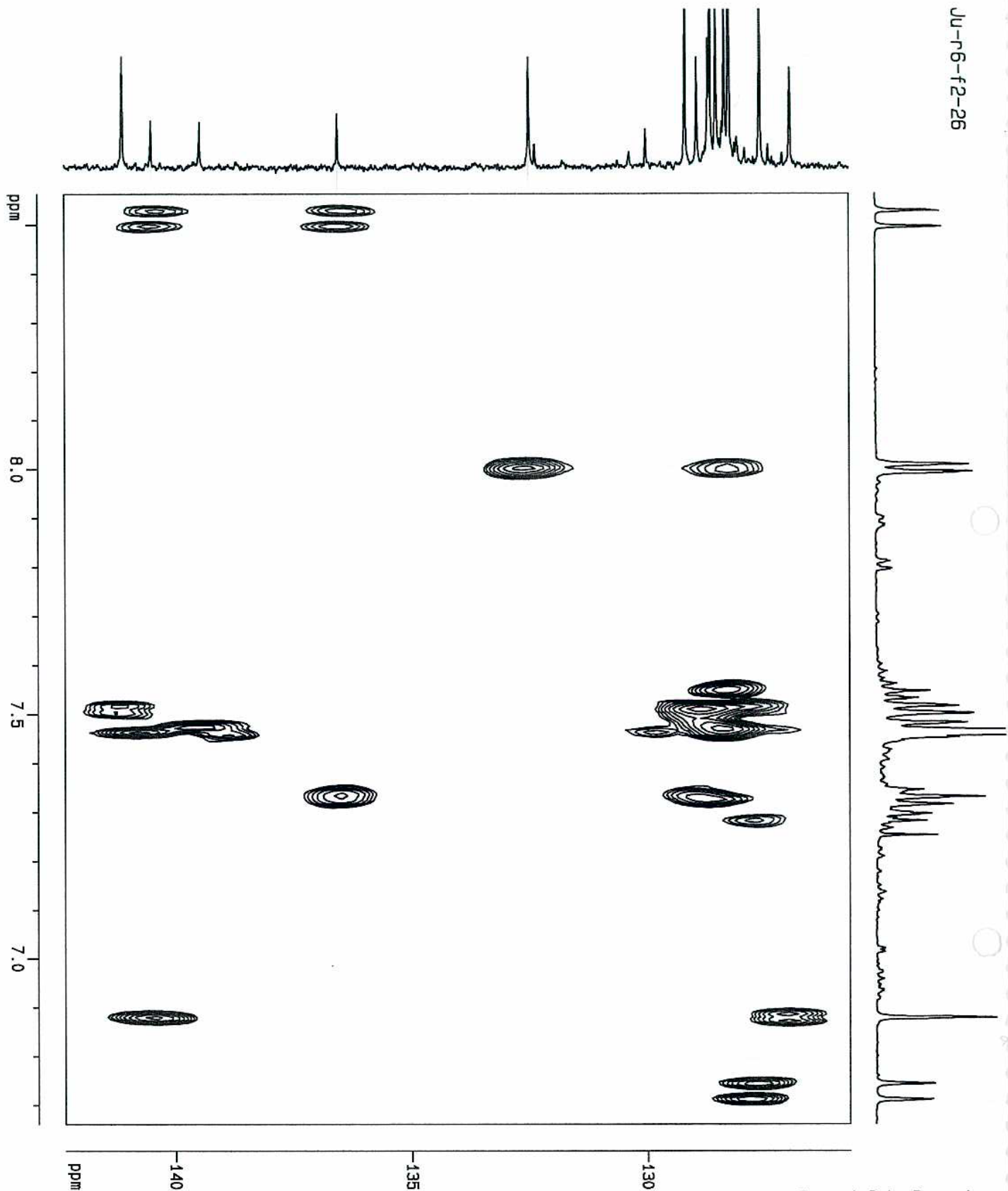
Current Data Parameters

NAME	q2008-28
EXPNO	92
PROCNO	1
Date_	20080528
RG	18390.4
NUC1	1H
SFO1	300.1312141 MHz



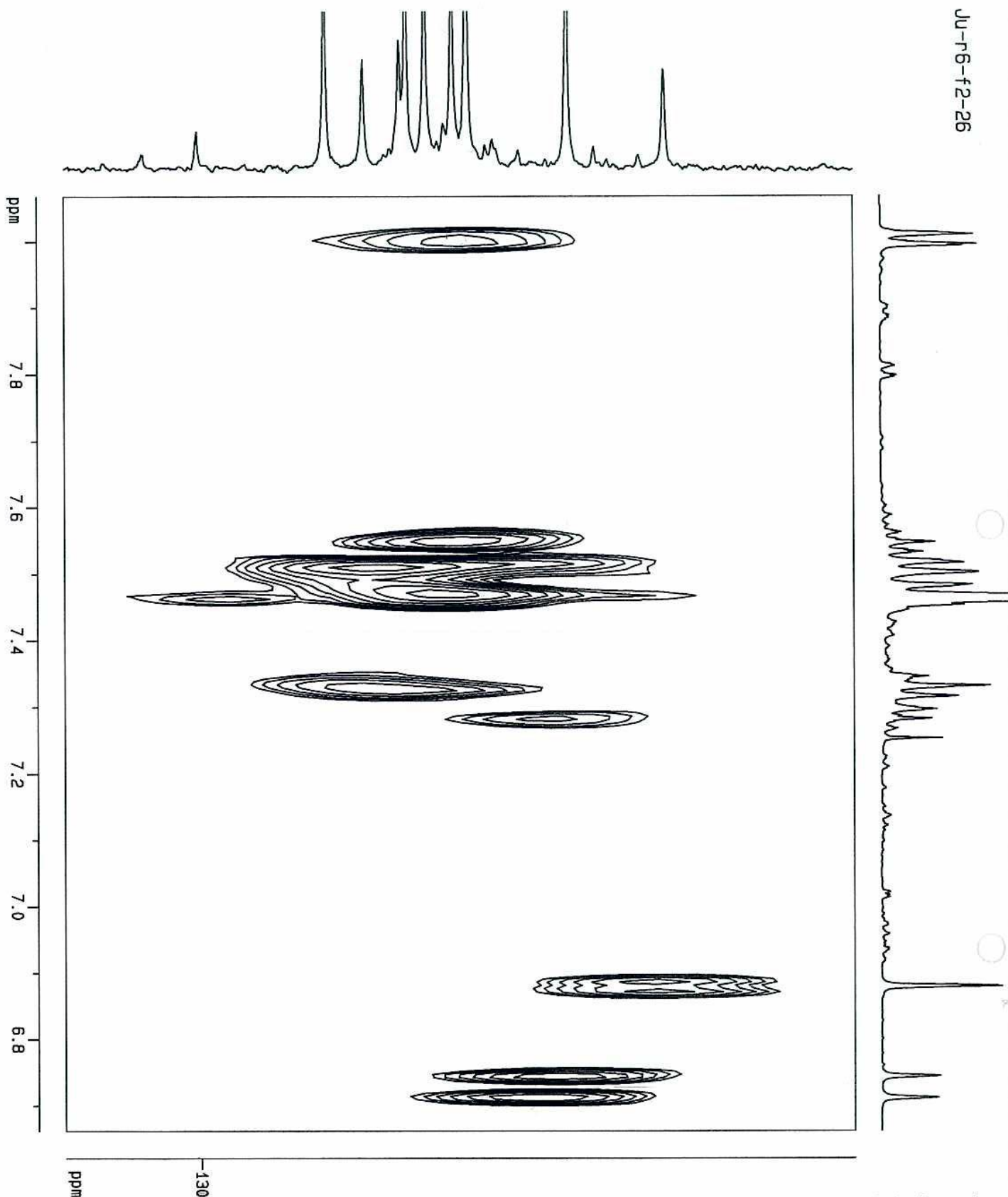
Current Data Parameters

NAME	rmn500-2008-01
EXPNO	79
PROCNO	1
Date_	20080207
RG	4597.6
NUC1	¹ H
SFO1	500.1321286 MHz



Current Data Parameters

NAME	rmn500-2008-01
EXPNO	79
PROCNO	1
Date_	20080207
RG	4597.6
NUC1	^1H
SFO1	500.1321286 MHz



Current Data Parameters

NAME	rmn500-2008-01
EXPNO	79
PROCNO	1
Date_	20080207
RG	4597.6
NUC1	1H
SF01	500.1321286 MHz

ppm

Integral

ppm

9

8

7

6

5

4

3

2

1

1.0000

2.1088

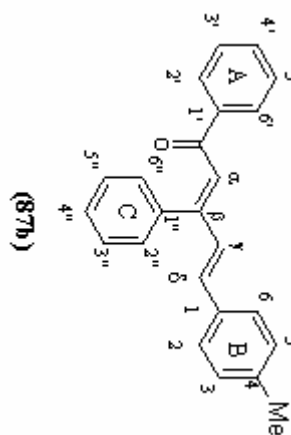
1.0710

1.1062

0.5328

0.8545

1.6015



7.99264

7.98893

7.98380

7.96521

7.96058

7.58211

7.57225

7.56552

7.54907

7.51402

7.49400

7.48855

7.41988

7.39279

7.26048

7.19907

7.17185

7.09812

7.04894

7.00596

6.99140

6.98518

2.37177

1.60358

1.25292

0.00000

Current Data Parameters

NAME q2008-18

EXPNO 25

PROCNO 1

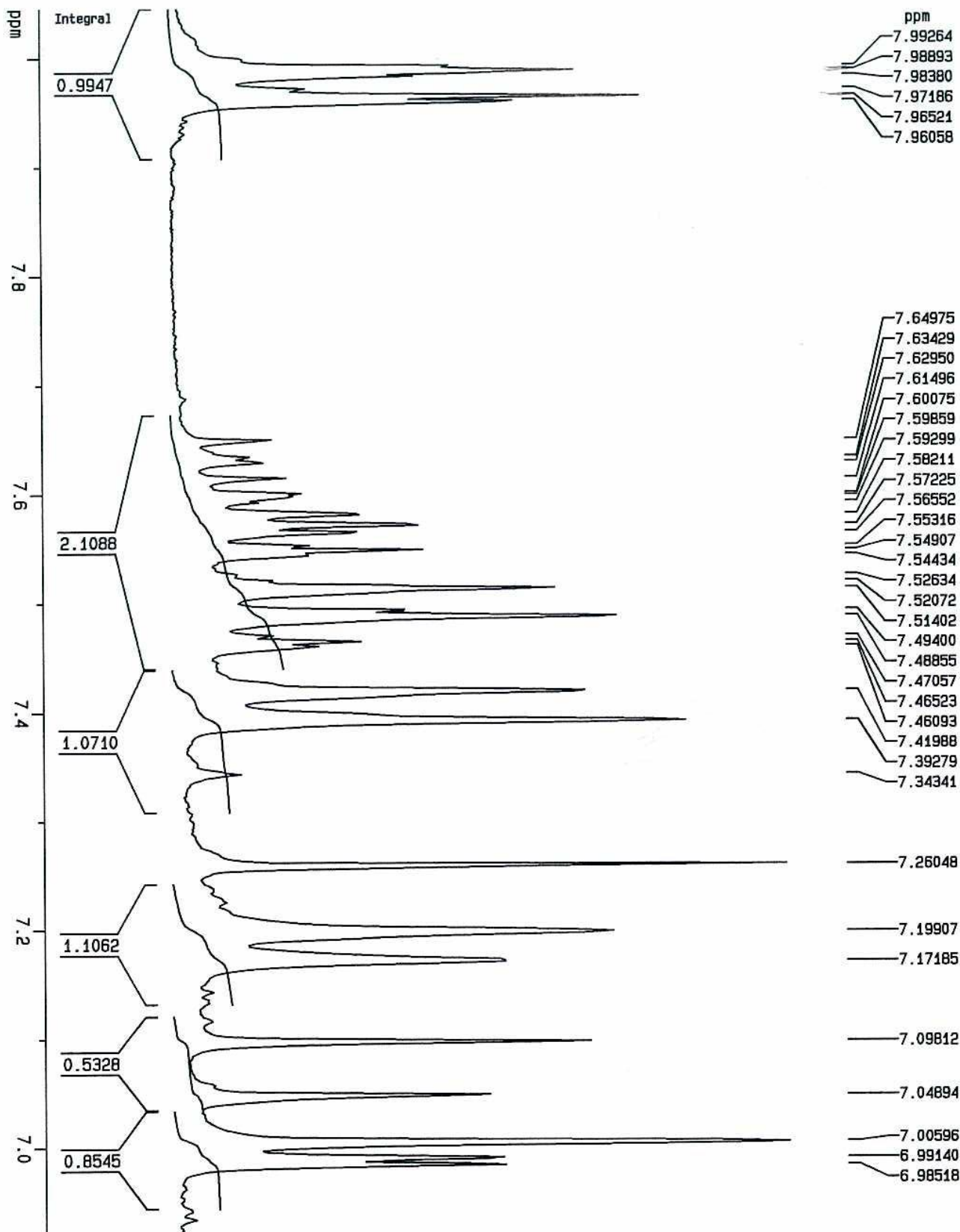
Date_ 20080408

RG 812.7

NUC1 1H

SF01 300.1320000 MHz

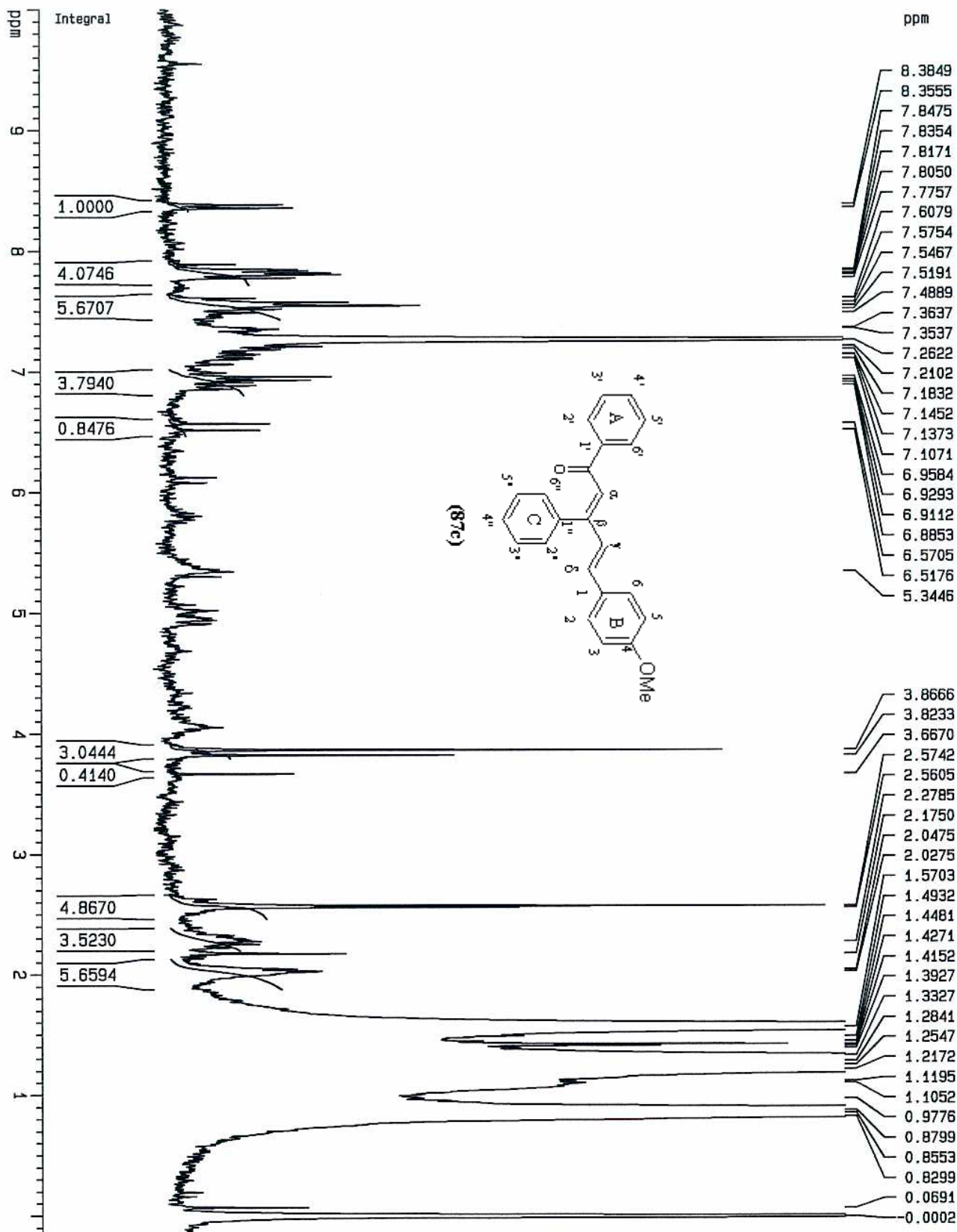
Ju-r30-f1-60



Current Data Parameters

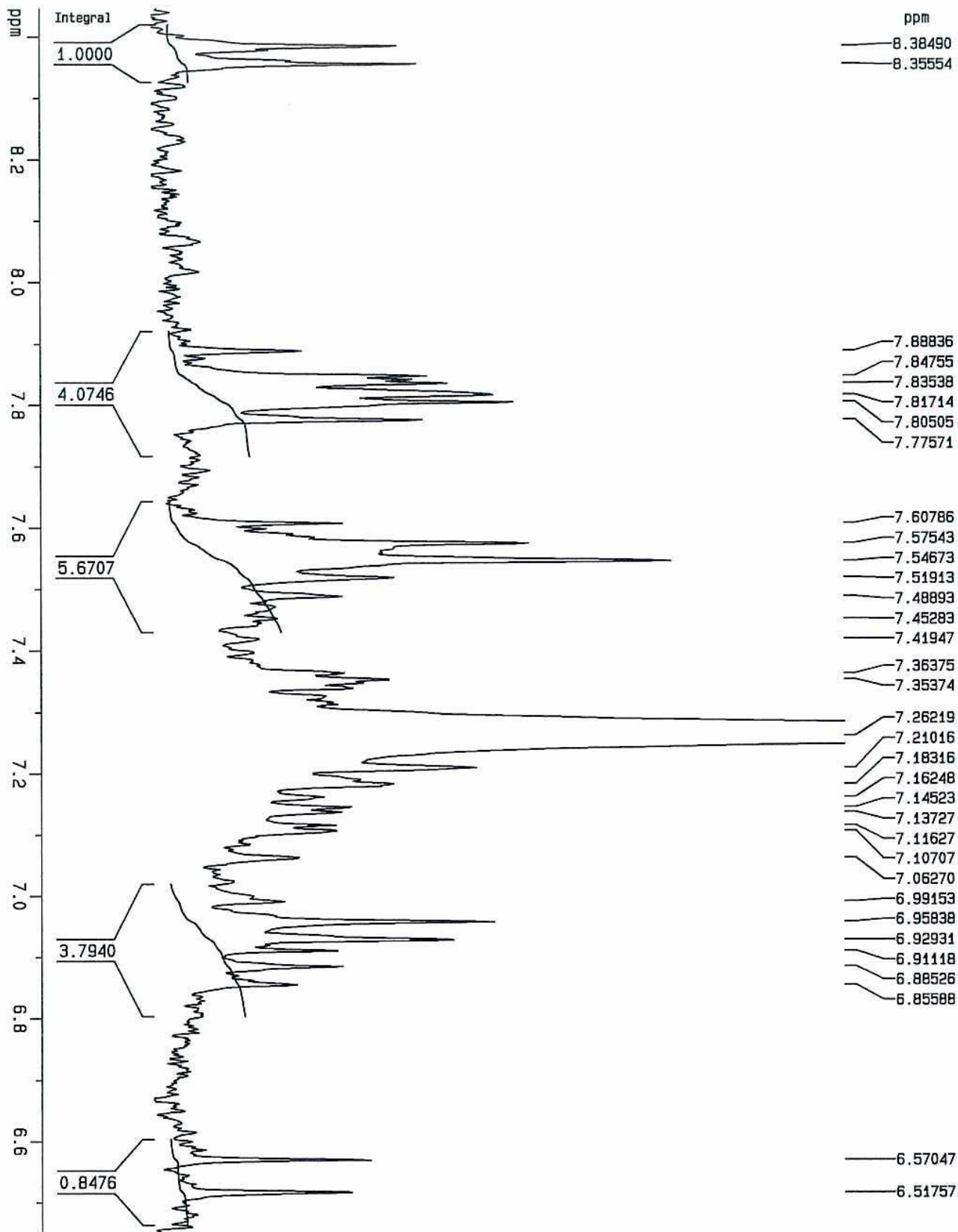
NAME	q2008-18
EXPNO	25
PROCNO	1
Date_	20080408
RG	812.7
NUC1	1H
SFO1	300.1320000 MHz

JU-P43-F1 II



Current Data Parameters

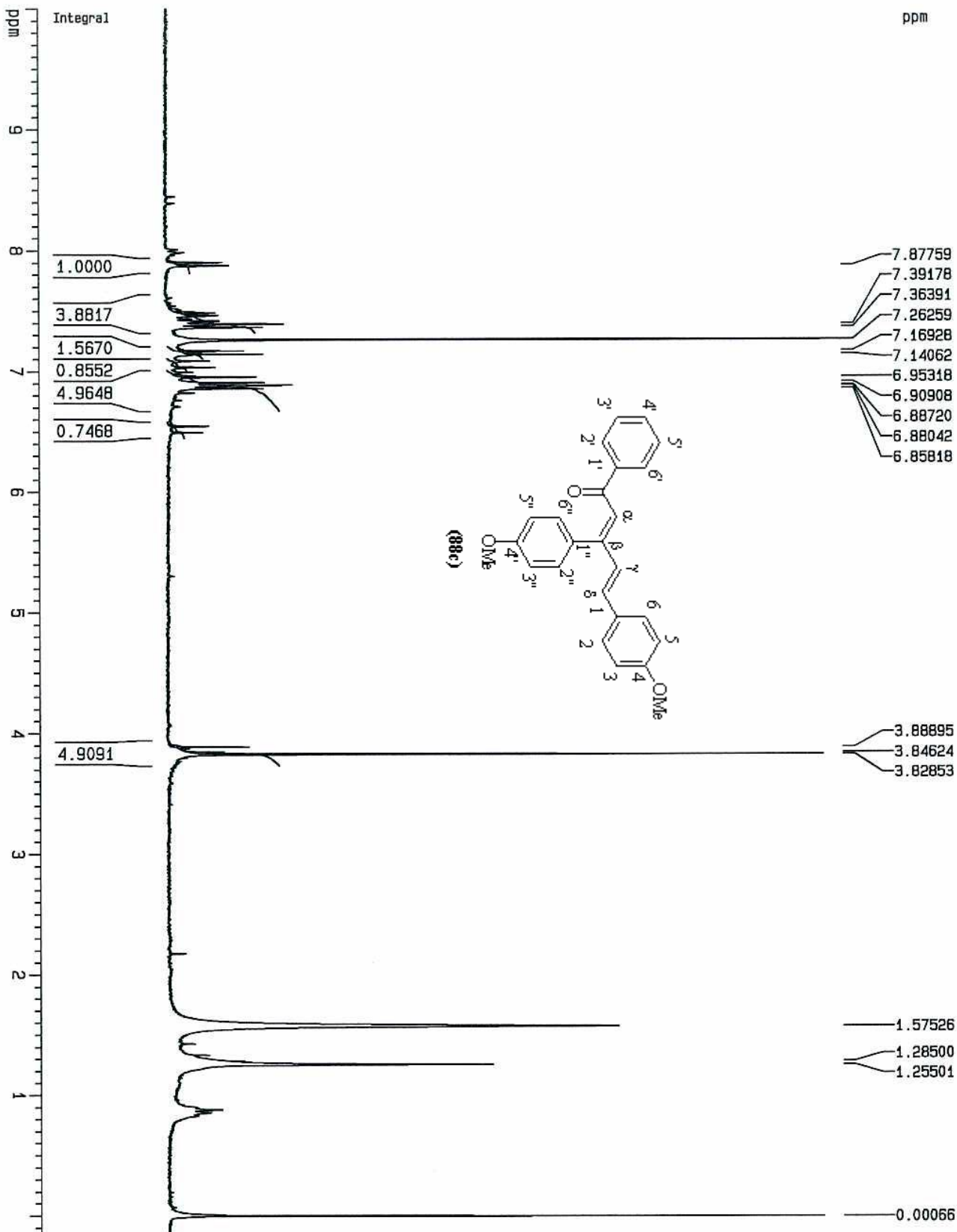
NAME	q2008-31
EXPNO	87
PROCNO	1
Date_	20080611
RG	1149.4
NUC1	¹ H
SF01	300.1320000 MHz



JU-r43-F1 II

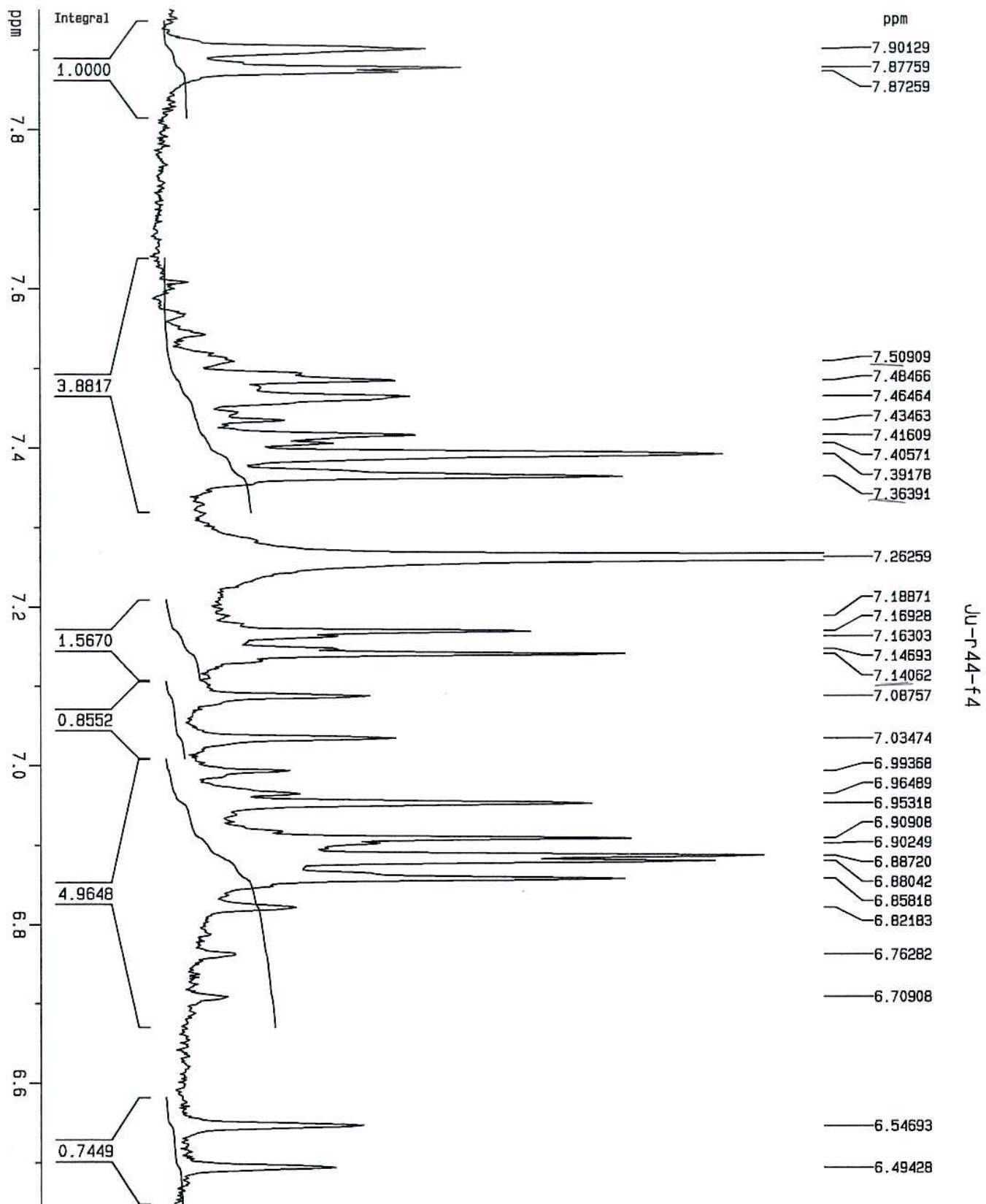
Current Data Parameters

NAME	q2008-31
EXPNO	87
PROCNO	1
Date_	20080611
RG	1149.4
NUC1	1H
SF01	300.1320000 MHz



JU-r44-f4

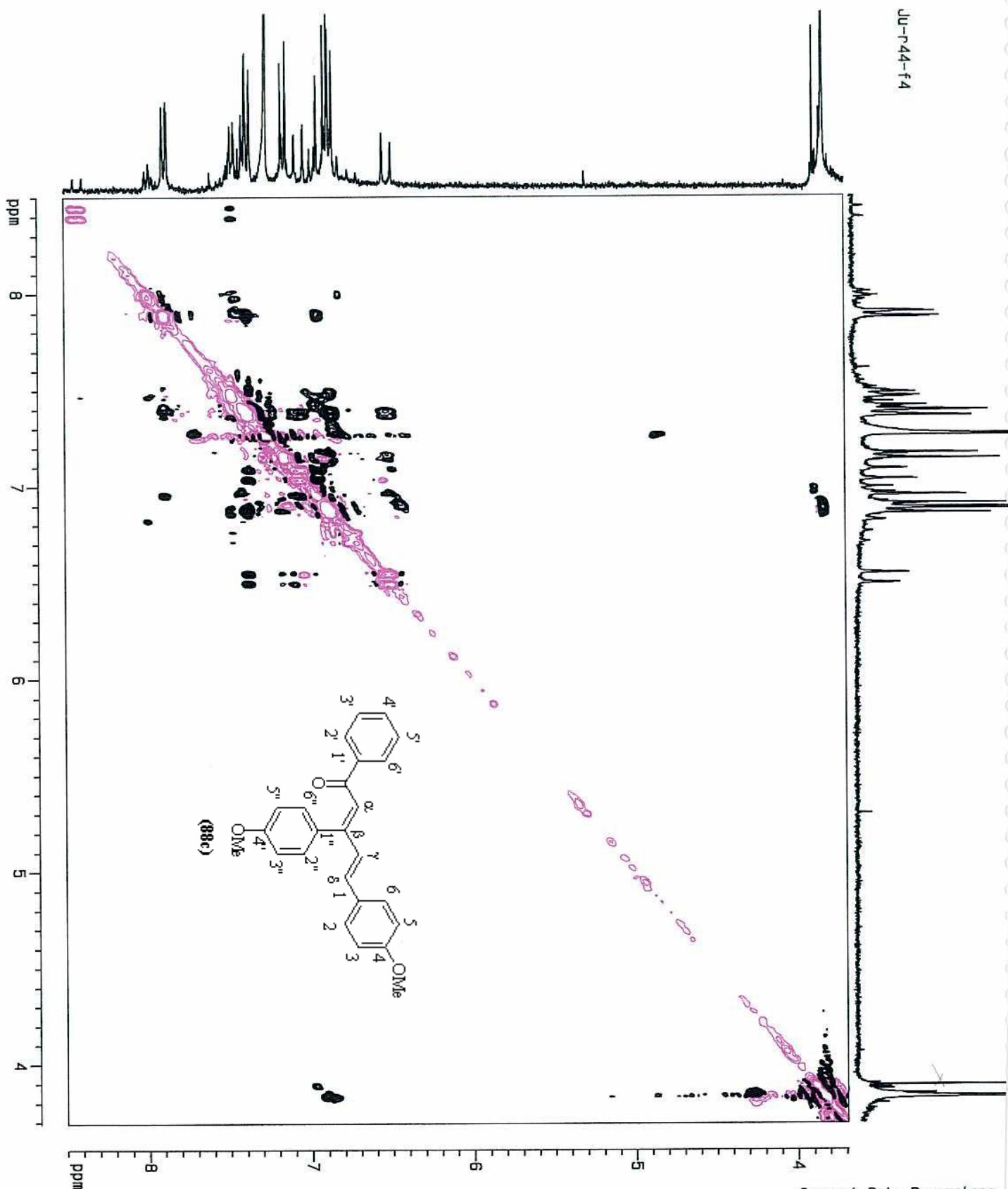
Current Data Parameters
NAME q2008-31
EXPNO 89
PROCNO 1
Date_ 20080611
RG 1149.4
NUC1 1H
SF01 300.1320000 MHz



Current Data Parameters

NAME	q2008-31
EXPNO	89
PROCNO	1
Date_	20080611
RG	1149.4
NUC1	1H
SFO1	300.1320000 MHz

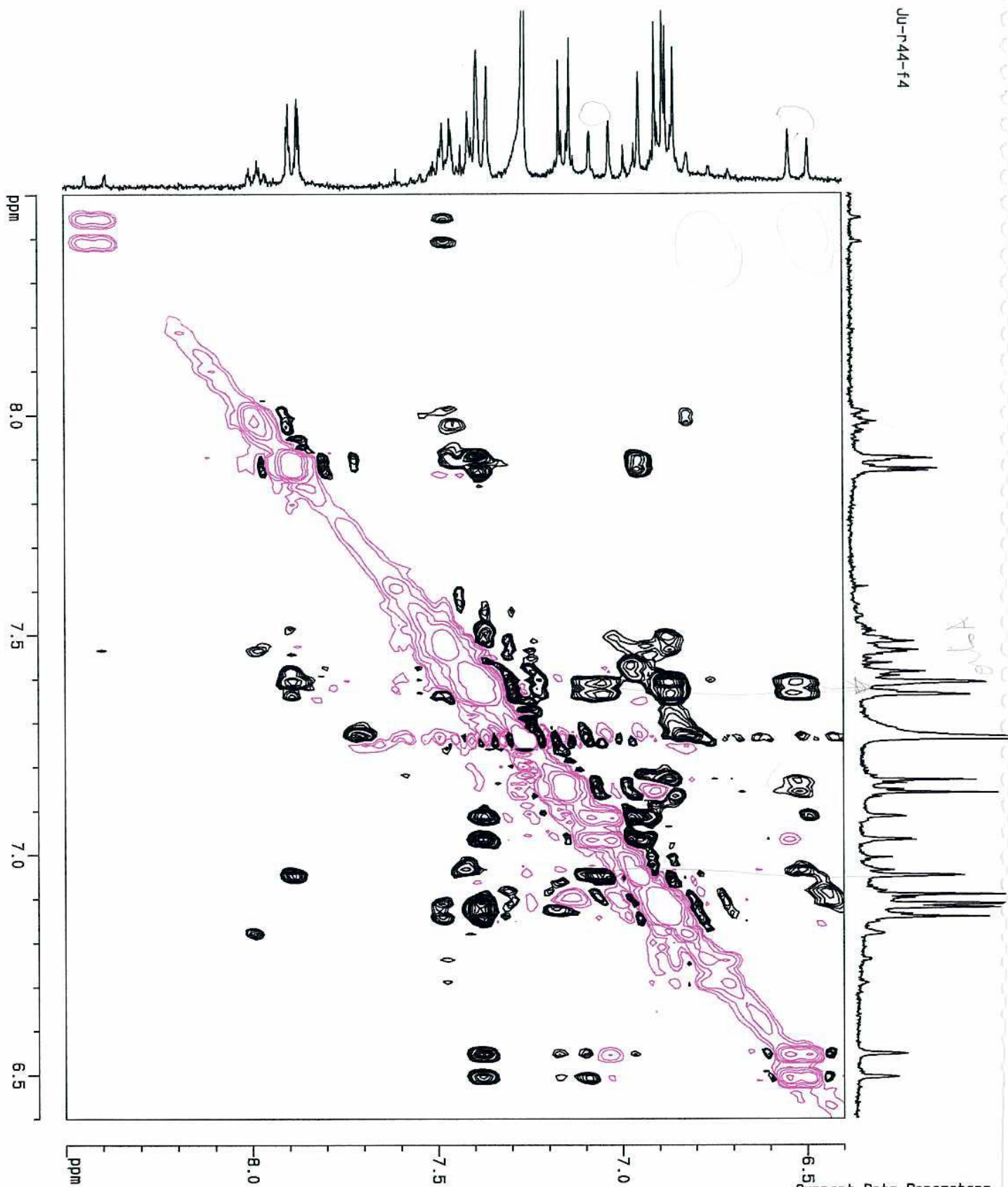
ju-r44-f4



Current Data Parameters

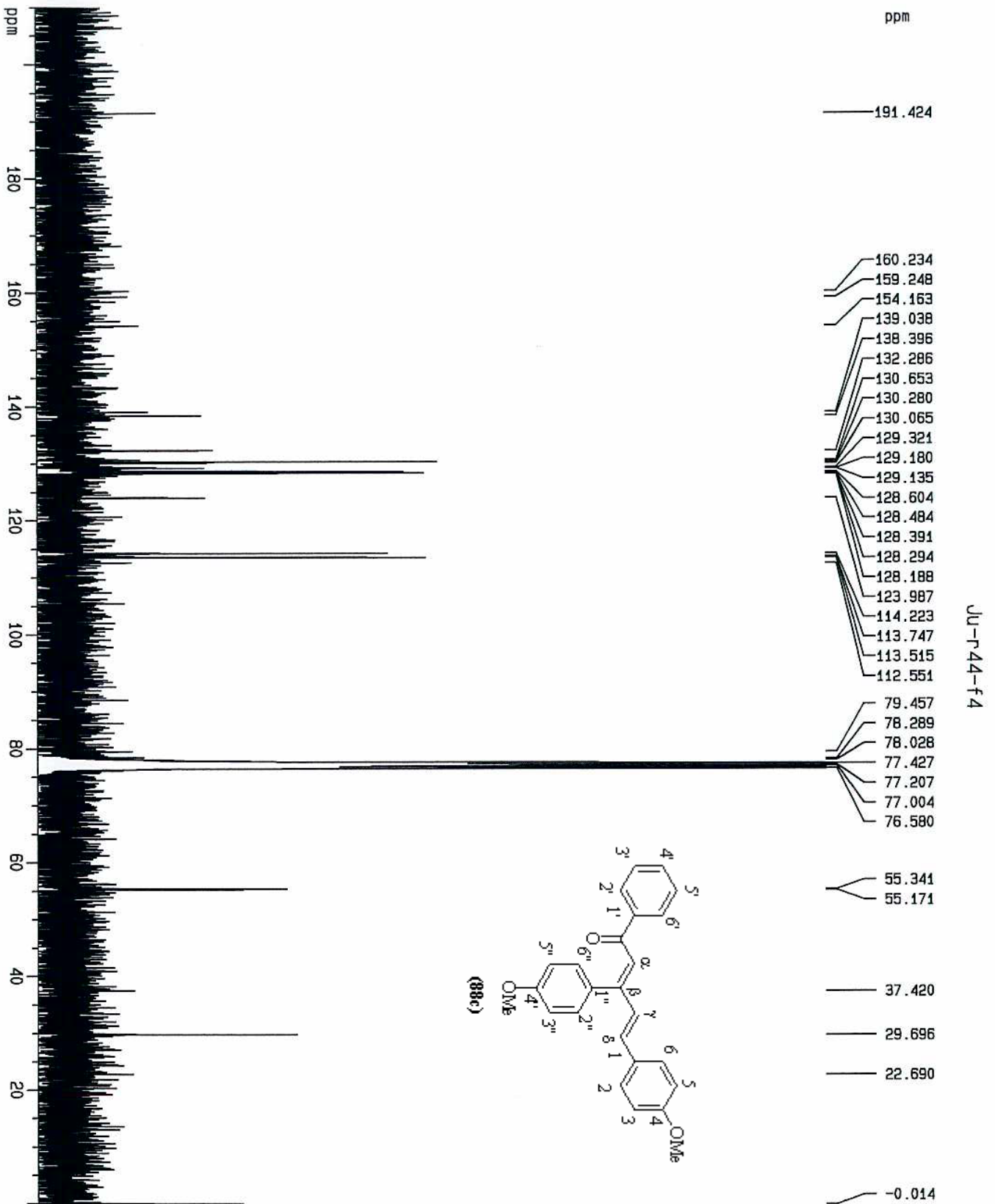
NAME	q2008-33
EXPNO	80
PROCNO	1
Date_	20080619
RG	2580.3
NUC1	¹ H
SFO1	300.1312627 MHz

JU-r44-f4

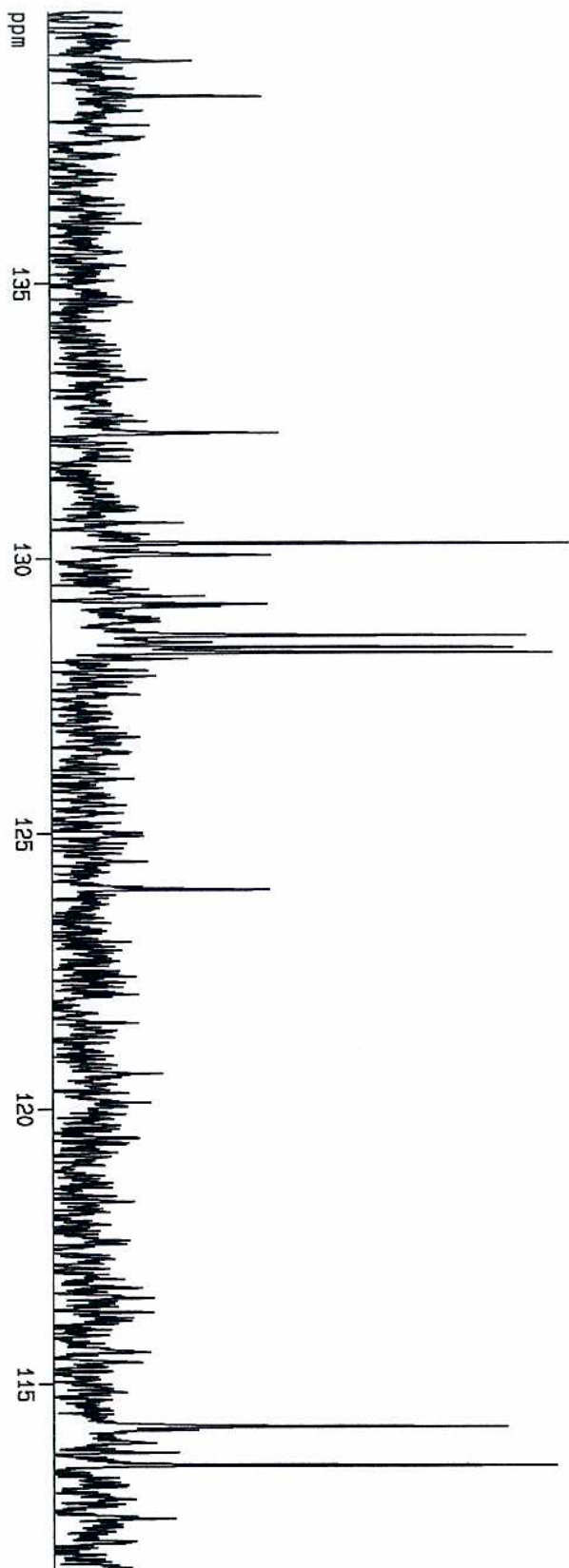


Current Data Parameters

NAME	q2008-33
EXPNO	80
PROCNO	1
Date_	20080619
RG	2580.3
NUC1	1H
SF01	300.1312627 MHz



Current Data Parameters
NAME q2008-33
EXPNO 78
PROCNO 1
Date_ 20080618
RG 16384
NUC1 13C
SF01 75.4747190 MHz



ppm

139.038

138.396

132.286

130.653

130.280

130.065

129.321

129.180

129.135

128.868

128.604

128.484

128.391

128.294

128.188

123.987

120.641

114.223

114.159

113.747

113.515

112.551

JU-r44-f4

Current Data Parameters

NAME q2008-33

EXPNO 78

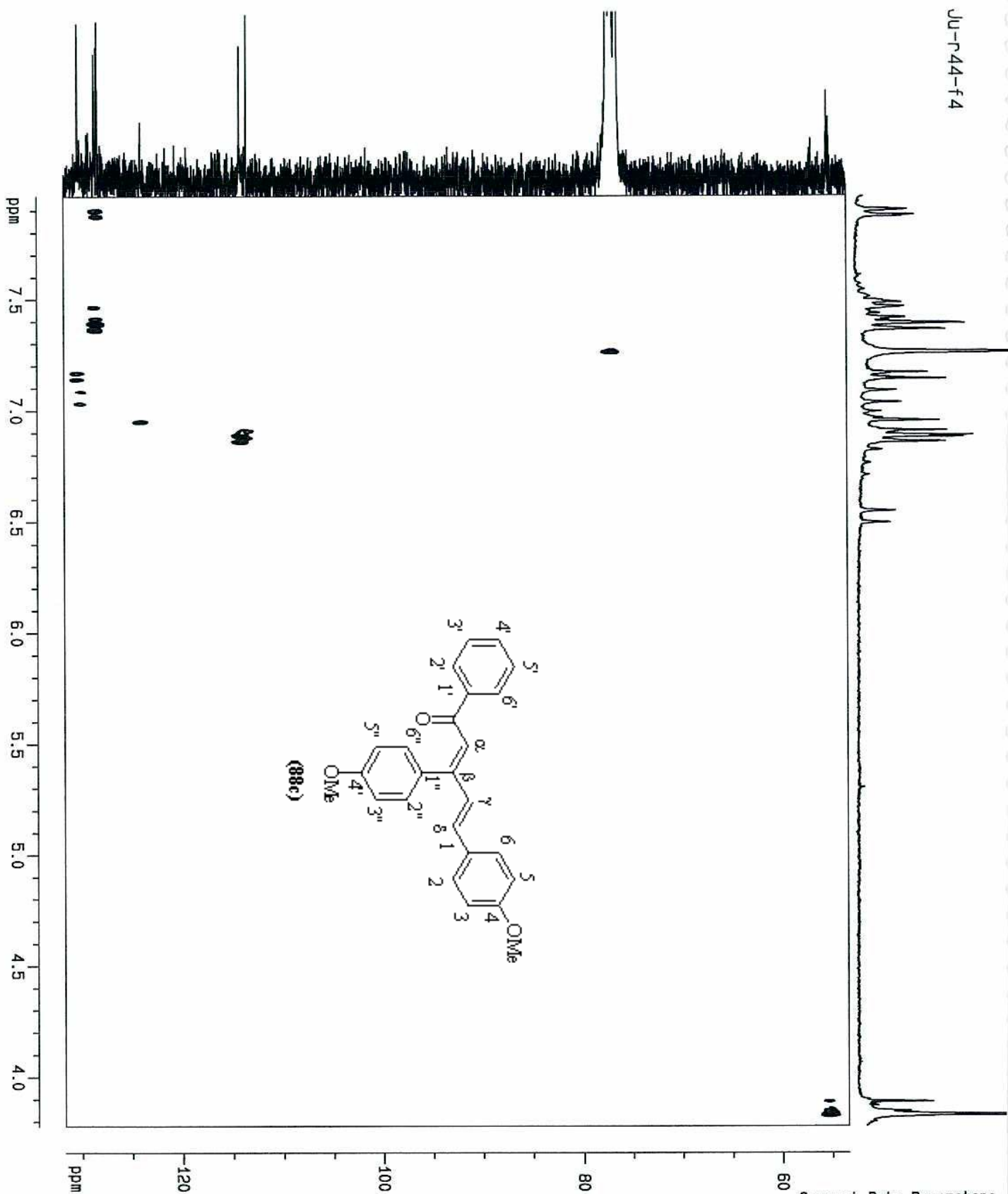
PROCNO 1

Date_ 20080618

RG 16384

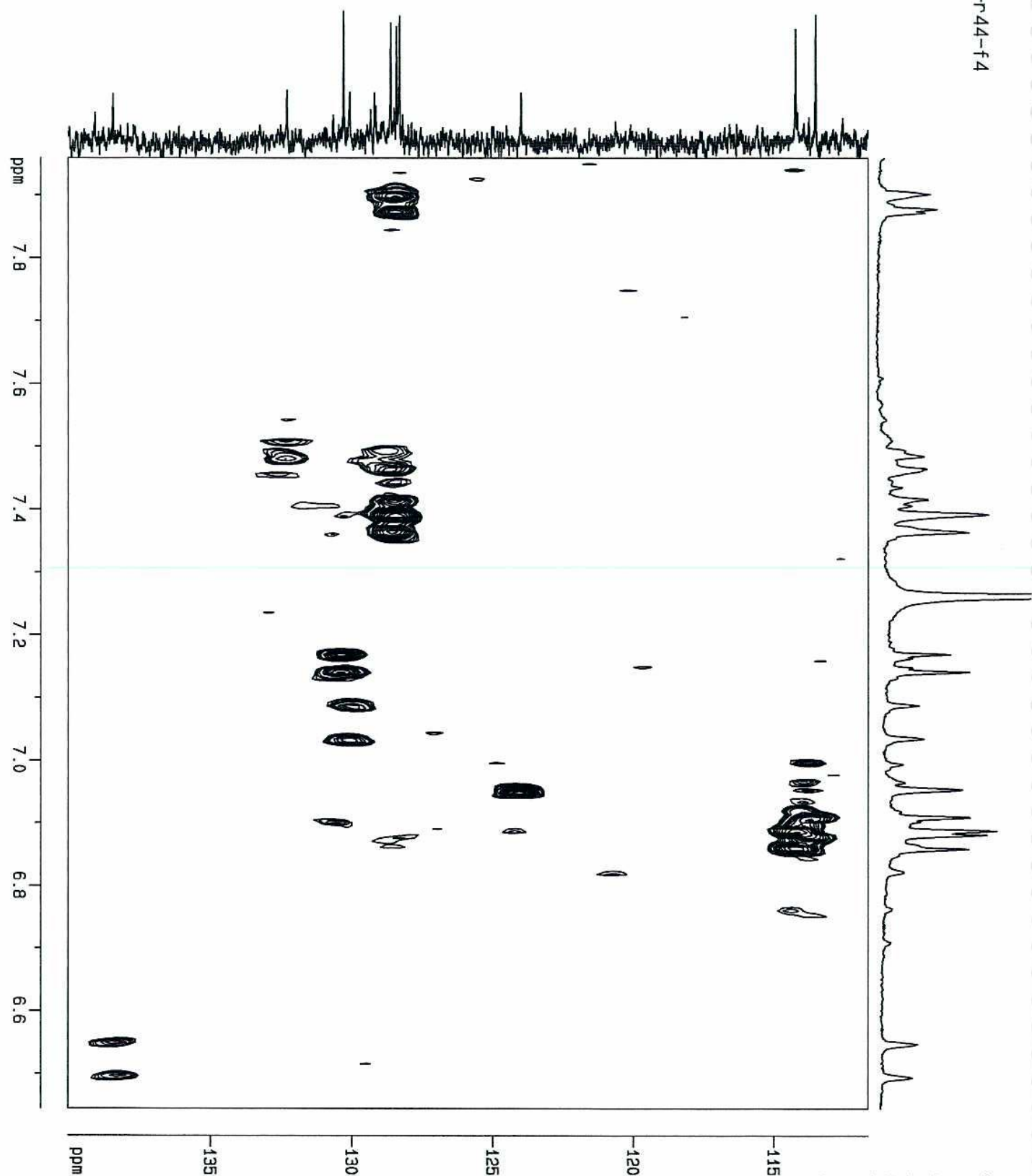
NUC1 13C

SF01 75.4747190 MHz



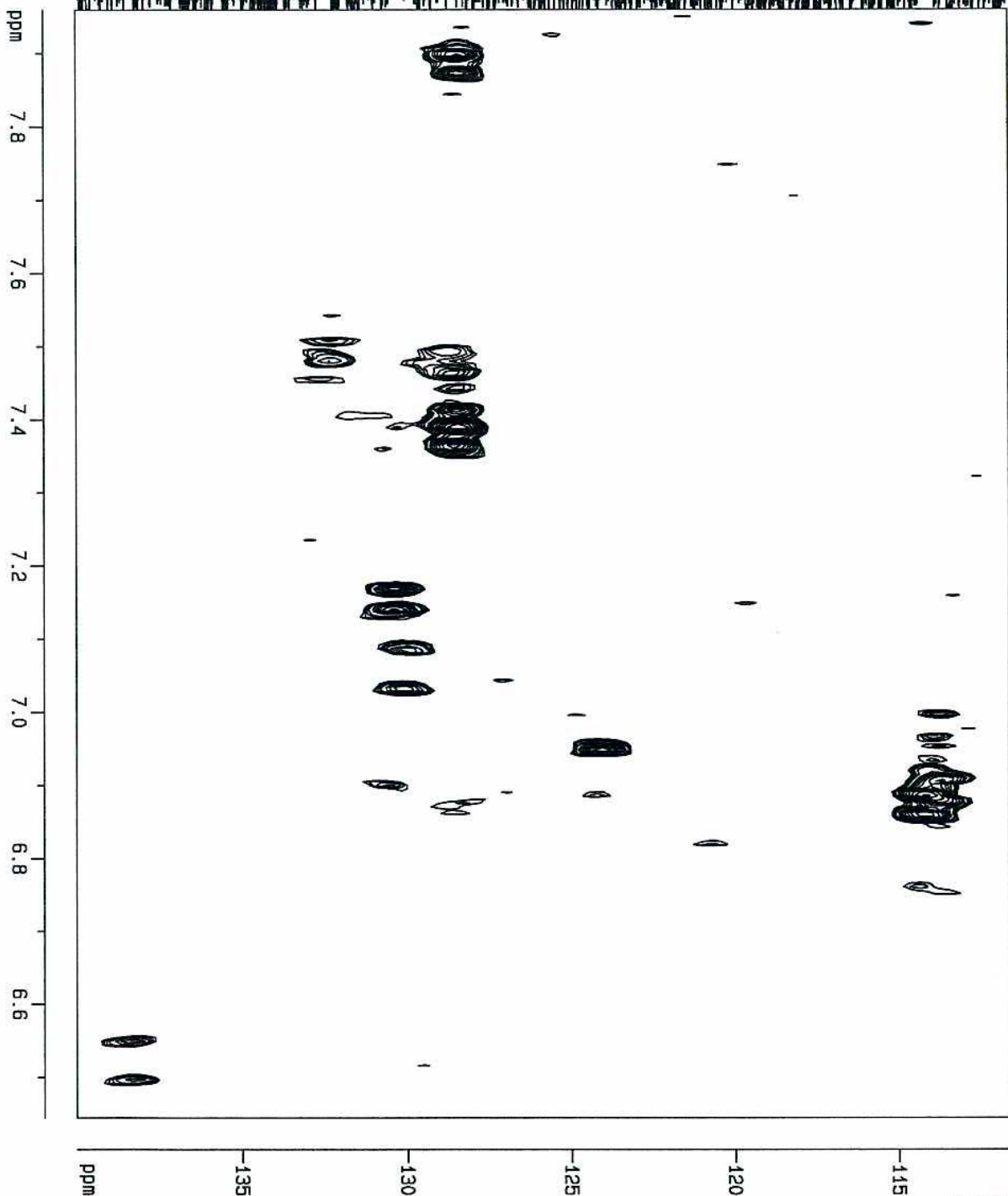
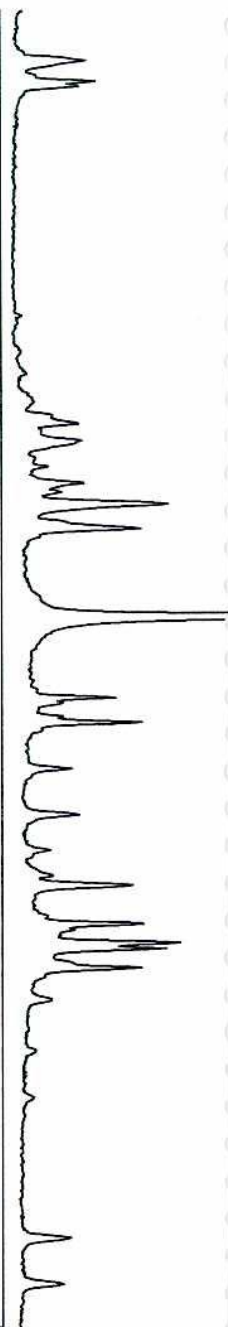
Current Data Parameters

NAME	q2008-32
EXPNO	42
PROCNO	1
Date_	20080612
RG	18390.4
NUC1	¹ H
SFO1	300.1312745 MHz



Current Data Parameters

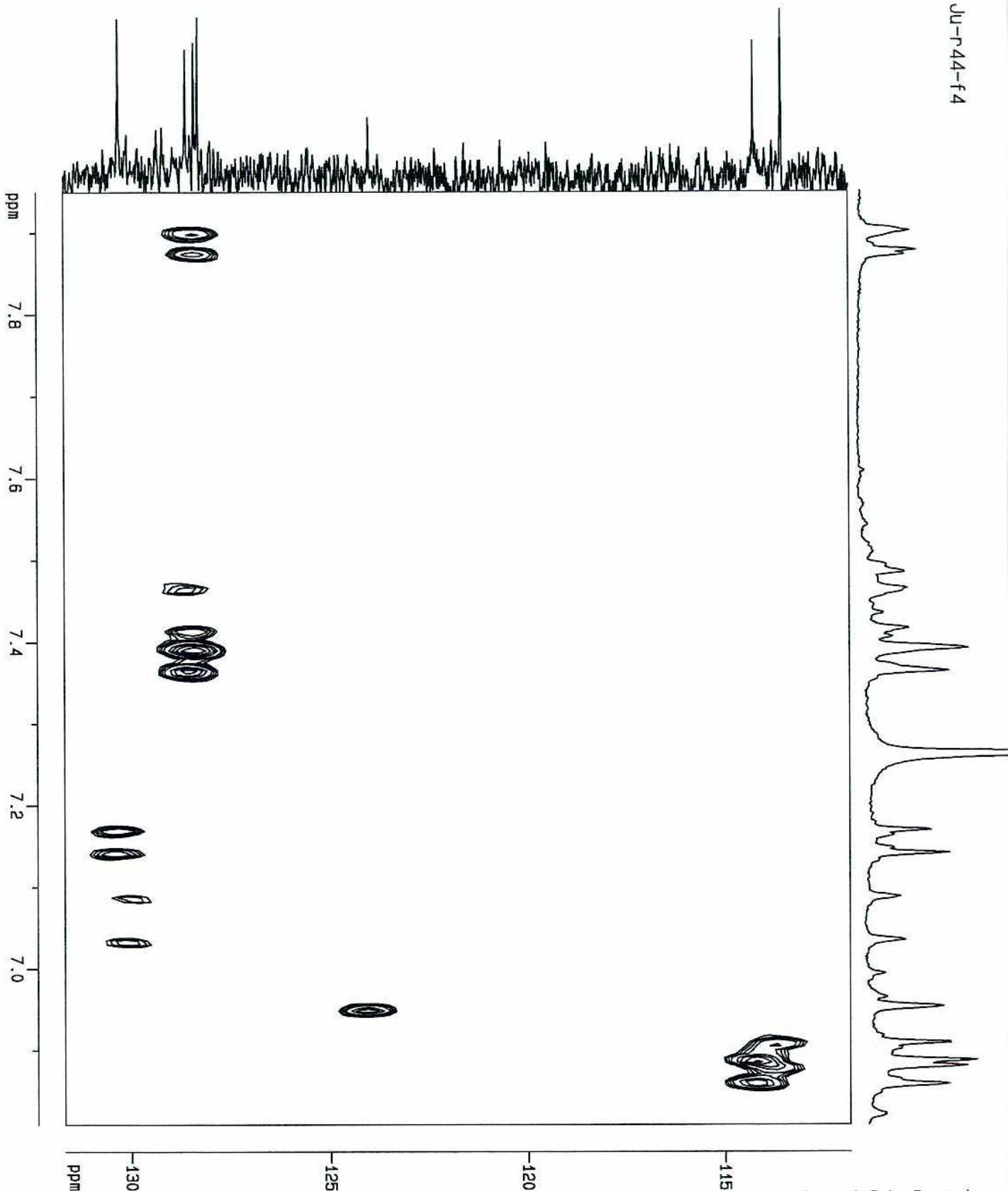
NAME	q2008-32
EXPNO	42
PROCNO	1
Date_	20080612
RG	18390.4
NUC1	1H
SF01	300.1312745 MHz



Current Data Parameters

NAME	q2008-32
EXPNO	42
PROCNO	1
Date_	20080612
RG	18390.4
NUC1	1H
SFO1	300.1312745 MHz

JU-r44-f4



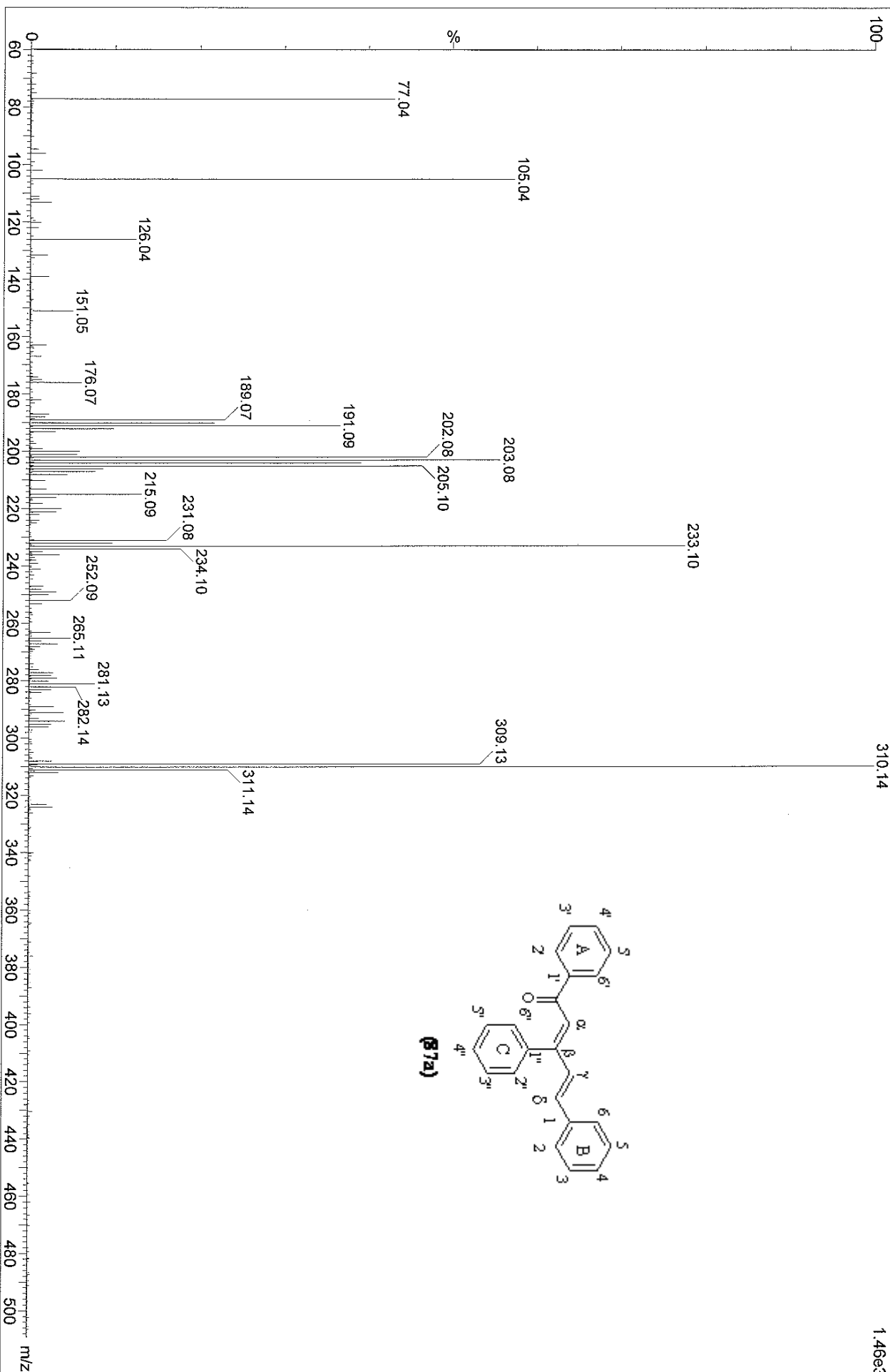
Current Data Parameters

NAME	q2008-32
EXPNO	42
PROCNO	1
Date_	20080612
RG	18390.4
NUC1	1H
SFO1	300.1312745 MHz

Ju-R6-F2-26
AS 12322 96 (1.601) Cm (96-70.82)

TOF - CACTI - Universidade de Vigo

02-Oct-2008
TOF MS EI+
1.46e3



Multiple Mass Analysis: 2 mass(es) processed - displaying only valid results

Tolerance = 20.0 PPM / DBE: min = 8.0, max = 25.0

Selected filters: None

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

18707 formula(e) evaluated with 4 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

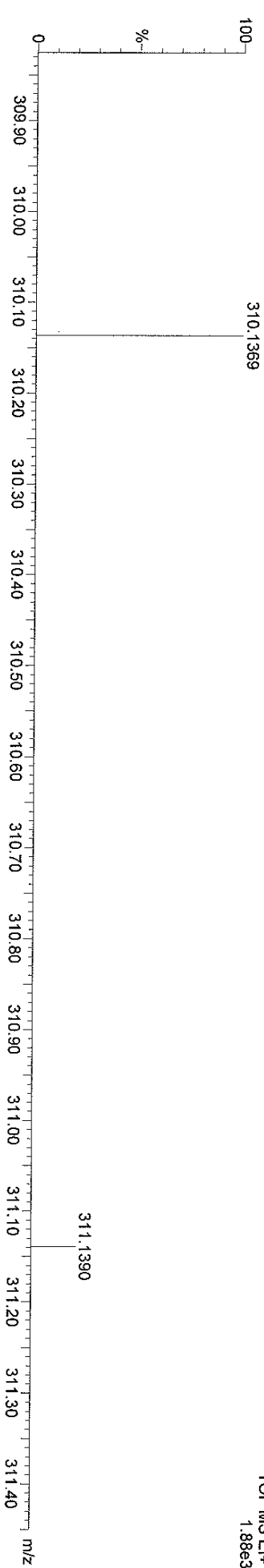
12C: 0-40 13C: 0-1 1H: 0-80 16O: 1-3

Ju-R6-F2-26

AS 12322 104 (1.734)

TOF - CACTI - Universidade de Vigo

02-Oct-2008
TOF MS EI+
1.88e3



Minimum: 0.00
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
310.1369	100.00	310.1358	1.1	3.5	15.0	2773706.5	12C23 1H18 16O
		310.1313	5.6	18.1	15.5	2773241.0	12C22 13C 1H17 16O
311.1390	21.46	311.1391	-0.1	-0.3	15.0	5546195.0	12C22 13C 1H18 16O
		311.1436	-4.6	-14.8	14.5	5546216.0	12C23 1H19 16O

Ju-R6-F2-26

AS 12322 104 (1.734)

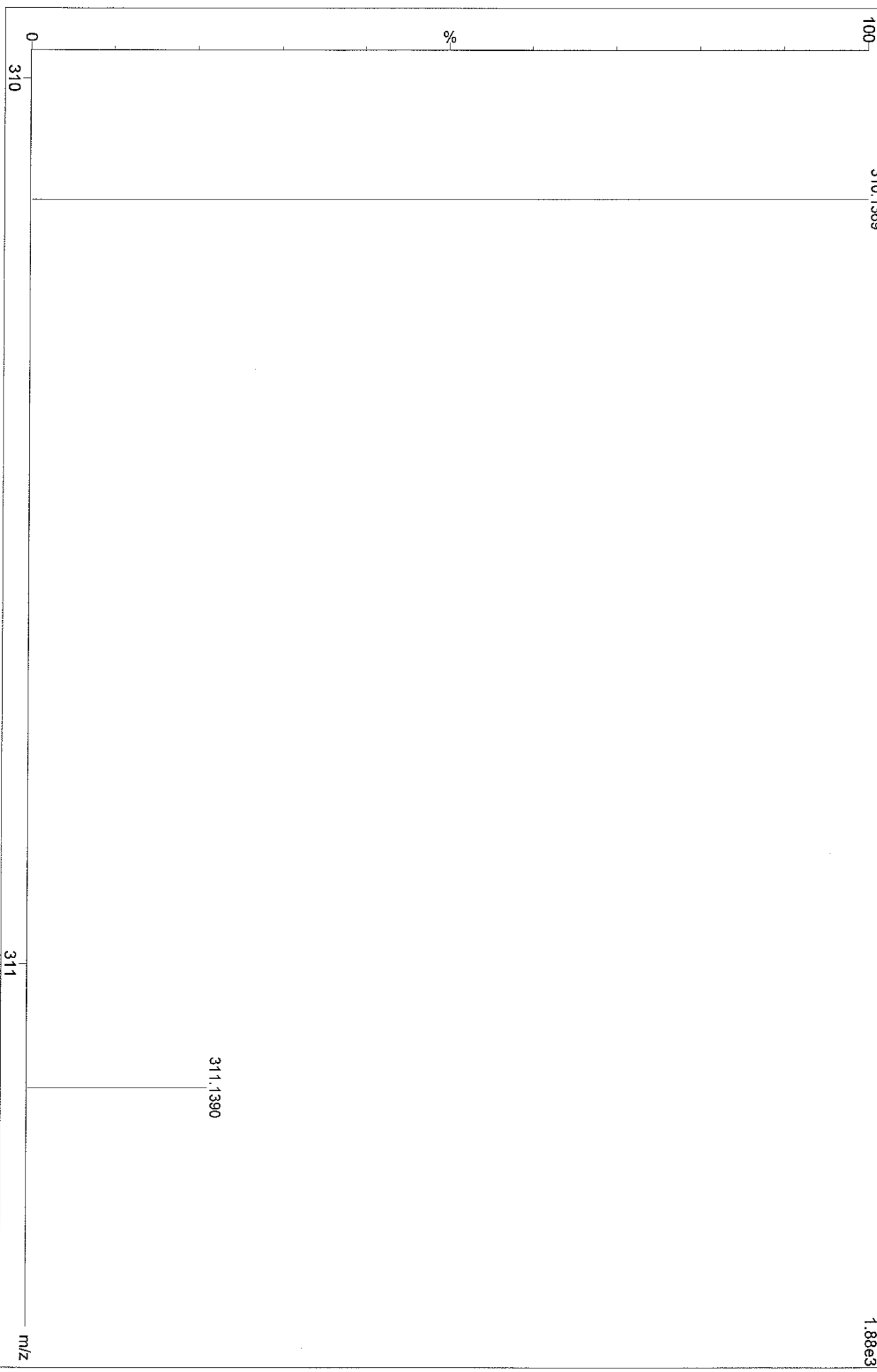
TOF - CACTI - Universidade de Vigo

02-Oct-2008

TOF MS EI+

1.88e3

310.1369

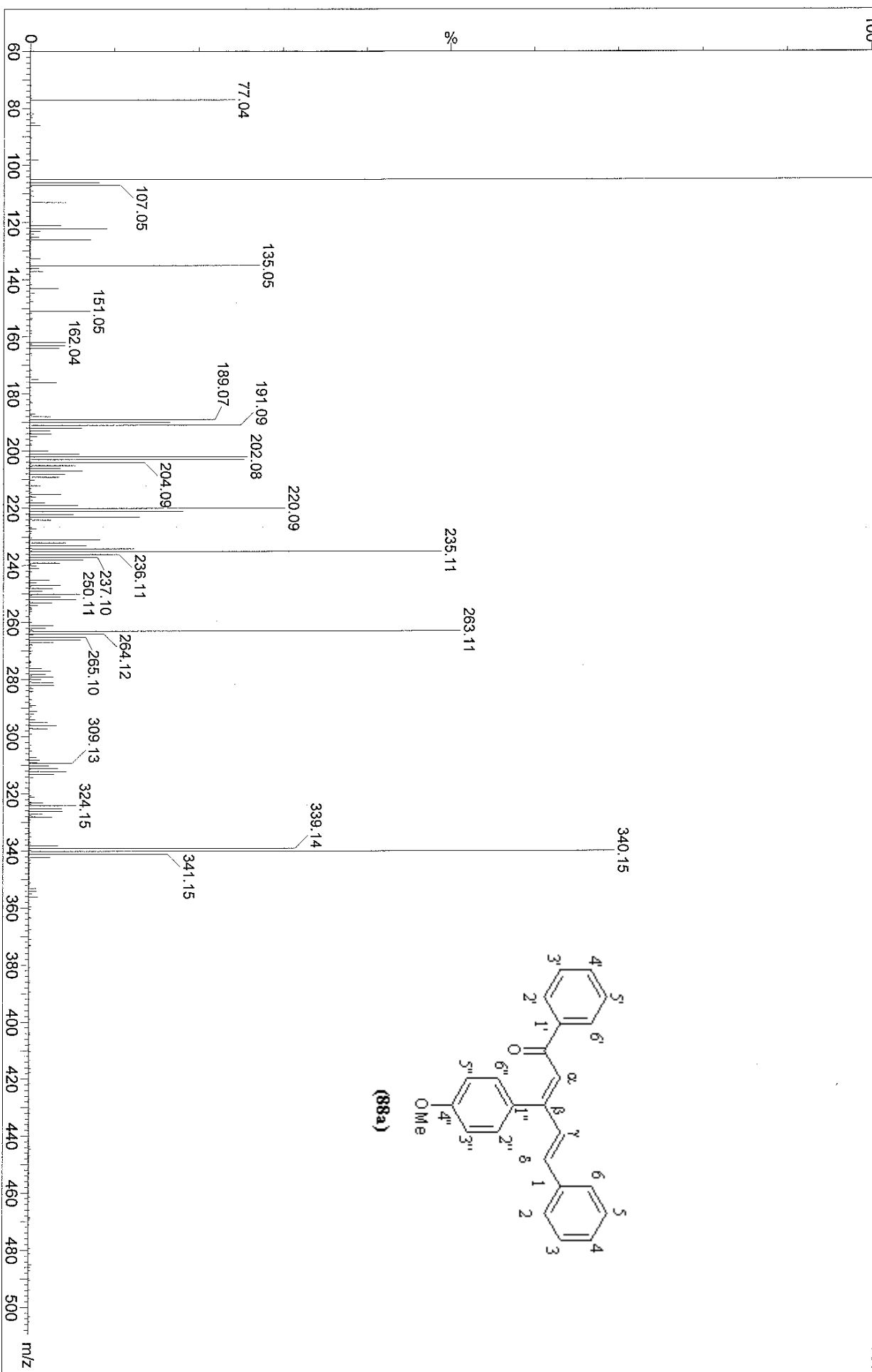


AS 12322 96 (1.601) Cm (96-70:82)

101 000000 Universidade de Vigo

TOF MS EI+

No	Mass	Inten	%BPI	%TIC	No	Mass	Inten	%BPI	%TIC	No	Mass	Inten	%BPI	%TIC
1:	77.04	6.31e2	43.08	4.38	80:	309.13	7.82e2	53.36	5.42					
2:	96.05	2.54e1	1.73	0.18	81:	309.33	1.52e1	1.04	0.11					
3:	102.05	2.11e1	1.44	0.15	82:	310.14	1.46e3	100.00	10.16					
4:	105.04	8.40e2	57.38	5.83	83:	311.14	3.42e2	23.34	2.37					
5:	111.04	1.52e1	1.04	0.11	84:	312.14	5.06e1	3.46	0.35					
6:	113.05	3.58e1	2.44	0.25										
7:	120.07	1.78e1	1.21	0.12										
8:	126.04	1.81e2	12.38	1.26										
9:	131.55	2.95e1	2.01	0.20										
10:	139.06	3.21e1	2.19	0.22										
11:	151.05	7.46e1	5.09	0.52										
12:	163.06	2.81e1	1.92	0.19										
13:	167.01	2.03e1	1.39	0.14										
14:	175.06	2.04e1	1.39	0.14										
15:	176.07	8.92e1	6.09	0.62										
16:	182.08	1.87e1	1.28	0.13										
17:	187.05	3.25e1	2.22	0.23										
18:	188.05	2.65e1	1.81	0.18										
19:	189.07	3.35e2	22.90	2.33										
20:	190.08	3.19e2	21.76	2.21										
21:	191.09	5.37e2	36.66	3.72										
22:	192.09	1.44e2	9.83	1.00										
23:	193.10	4.42e1	3.02	0.31										
24:	199.07	2.13e1	1.45	0.15										
25:	200.05	8.62e1	5.89	0.60										
26:	201.08	8.12e1	5.54	0.56										
27:	202.08	6.87e2	46.89	4.76										
28:	203.08	8.16e2	55.74	5.66										
29:	204.09	5.74e2	39.21	3.98										
30:	205.10	6.79e2	46.38	4.71										
31:	206.10	1.27e2	8.66	0.88										
32:	207.09	1.13e2	7.71	0.78										
33:	208.09	6.49e1	4.43	0.45										
34:	210.10	2.64e1	1.80	0.18										
35:	213.07	2.85e1	1.94	0.20										
36:	215.09	1.93e2	13.15	1.34										
37:	216.09	4.58e1	3.13	0.32										
38:	218.06	2.24e1	1.53	0.16										
39:	220.10	5.48e1	3.74	0.38										
40:	221.10	4.59e1	3.13	0.32										
41:	222.10	1.64e1	1.12	0.11										
42:	224.06	1.64e1	1.12	0.11										
43:	231.08	2.36e2	16.11	1.64										
44:	232.09	1.43e2	9.77	0.99										
45:	233.10	1.14e3	77.68	7.89										
46:	234.10	2.59e2	17.71	1.80										
47:	235.10	2.26e1	1.54	0.16										
48:	236.08	5.20e1	3.55	0.36										
49:	241.11	1.93e1	1.32	0.13										
50:	247.08	2.33e1	1.59	0.16										
51:	248.08	2.05e1	1.40	0.14										
52:	249.08	4.66e1	3.18	0.32										
53:	250.07	3.26e1	2.22	0.23										
54:	252.09	6.99e1	4.78	0.49										
55:	253.10	2.23e1	1.52	0.15										
56:	263.08	3.65e1	2.49	0.25										
57:	265.11	7.09e1	4.84	0.49										
58:	266.11	2.05e1	1.40	0.14										
59:	267.11	4.96e1	3.39	0.34										
60:	268.11	1.82e1	1.24	0.13										
61:	276.12	1.63e1	1.11	0.11										
62:	277.10	4.16e1	2.84	0.29										
63:	278.10	3.75e1	2.56	0.26										
64:	279.12	4.87e1	3.33	0.34										
65:	280.07	2.03e1	1.38	0.14										
66:	280.11	3.35e1	2.29	0.23										
67:	281.13	1.14e2	7.75	0.79										
68:	282.14	7.90e1	5.39	0.55										
69:	283.13	3.75e1	2.56	0.26										
70:	284.12	2.13e1	1.45	0.15										
71:	289.09	4.25e1	2.90	0.30										
72:	291.12	5.97e1	4.08	0.41										
73:	293.11	1.63e1	1.11	0.11										
74:	294.07	1.52e1	1.04	0.11										
75:	294.13	6.28e1	4.29	0.44										
76:	295.13	3.75e1	2.56	0.26										
77:	296.12	3.35e1	2.28	0.23										
78:	308.12	4.05e1	2.77	0.28										
79:	308.19	1.52e1	1.04	0.11										



Multiple Mass Analysis: 2 mass(es) processed - displaying only valid results

Tolerance = 20.0 PPM / DBE: min = 8.0, max = 25.0

Selected filters: None

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

41150 formula(e) evaluated with 4 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

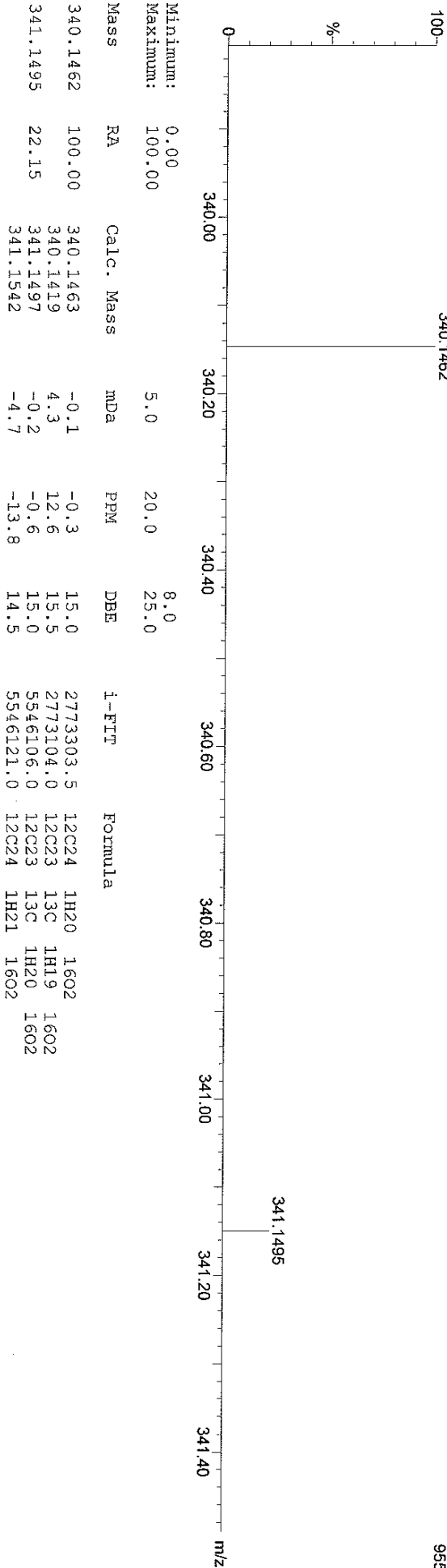
12C: 0-40 13C: 0-1 1H: 0-80 14N: 0-1 16O: 1-3

R22-F3.47

AS 12321 205 (3.417)

TOF - CACTI - Universidade de Vigo

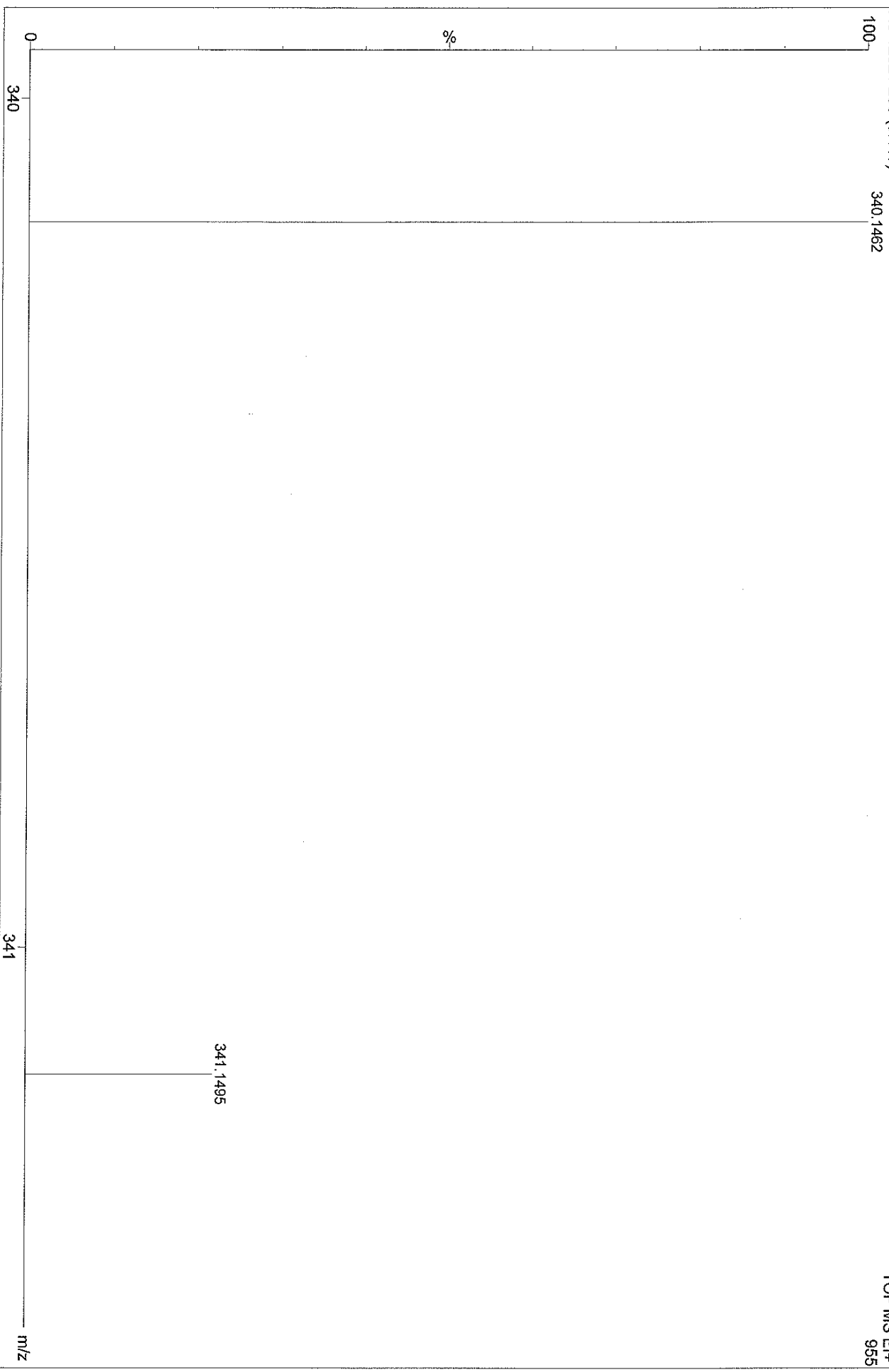
02-Oct-2008
TOF MS EI+
955



R22-F3-47
AS 12321 205 (3.417)

TOF - CACTI - Universidade de Vigo

02-Oct-2008
TOF MS EI+
955



02-Oct-2008

TOF MS EI+

No	Mass	Inten	%BPI	%TIC	No	Mass	Inten	%BPI	%TIC	No	Mass	Inten	%BPI	%TIC	No	Mass	Inten	%BPI	%TIC
1:	77.04	4.34e2	24.28	2.50	80:	279.12	5.07e1	2.83	0.29										
2:	86.03	2.04e1	1.14	0.12	81:	280.12	2.54e1	1.42	0.15										
3:	105.04	1.79e3	100.00	10.31	82:	281.11	5.16e1	2.89	0.30										
4:	106.04	1.47e2	8.22	0.85	83:	282.12	5.17e1	2.89	0.30										
5:	107.05	1.91e2	10.67	1.10	84:	295.12	3.95e1	2.21	0.23										
6:	113.03	7.71e1	4.31	0.44	85:	296.12	5.78e1	3.23	0.33										
7:	121.06	6.51e1	3.64	0.38	86:	297.13	3.95e1	2.21	0.23										
8:	122.05	1.63e2	9.14	0.94	87:	308.11	2.23e1	1.25	0.13										
9:	123.04	2.13e1	1.19	0.12	88:	309.13	9.12e1	5.10	0.53										
10:	125.04	1.83e1	1.03	0.11	89:	310.14	4.15e1	2.32	0.24										
11:	126.04	1.29e2	7.21	0.74	90:	311.15	6.09e1	3.41	0.35										
12:	132.55	2.23e1	1.25	0.13	91:	312.15	7.90e1	4.42	0.46										
13:	135.05	4.87e2	27.22	2.81	92:	313.14	5.27e1	2.95	0.30										
14:	136.05	1.80e1	1.01	0.10	93:	323.12	2.94e1	1.64	0.17										
15:	137.05	2.74e1	1.53	0.16	94:	324.06	1.92e1	1.08	0.11										
16:	143.04	5.97e1	3.34	0.34	95:	324.15	1.00e2	5.61	0.58										
17:	151.05	1.28e2	7.14	0.74	96:	325.14	6.89e1	3.85	0.40										
18:	162.04	7.62e1	4.26	0.44	97:	326.14	6.99e1	3.91	0.40										
19:	163.06	7.44e1	4.16	0.43	98:	327.14	2.73e1	1.53	0.16										
20:	164.08	6.18e1	3.46	0.36	99:	328.15	4.87e1	2.72	0.28										
21:	175.05	1.83e1	1.02	0.11	100:	338.14	6.08e1	3.40	0.35										
22:	176.08	5.70e1	3.19	0.33	101:	339.14	5.63e2	31.49	3.25										
23:	188.07	4.56e1	2.55	0.26	102:	340.15	1.25e3	69.64	7.18										
24:	189.07	3.92e2	21.90	2.26	103:	341.15	2.93e2	16.37	1.69										
25:	190.08	2.98e2	16.65	1.72	104:	342.15	4.46e1	2.49	0.26										
26:	191.09	4.45e2	24.90	2.57	105:	356.14	1.92e1	1.08	0.11										
27:	192.09	1.11e2	6.20	0.64															
28:	193.06	4.25e1	2.38	0.25															
29:	194.07	4.59e1	2.57	0.26															
30:	200.07	3.85e1	2.15	0.22															
31:	201.07	1.05e2	5.90	0.61															
32:	202.08	4.61e2	25.79	2.66															
33:	203.09	4.53e2	25.35	2.61															
34:	204.09	2.42e2	13.56	1.40															
35:	205.09	9.78e1	5.47	0.56															
36:	206.08	6.41e1	3.59	0.37															
37:	207.08	1.12e2	6.24	0.64															
38:	208.08	7.52e1	4.20	0.43															
39:	209.09	6.24e1	3.49	0.36															
40:	212.08	2.35e1	1.31	0.14															
41:	215.08	6.60e1	3.69	0.38															
42:	218.08	3.20e1	1.79	0.18															
43:	219.11	1.03e2	5.75	0.59															
44:	220.09	5.42e2	30.30	3.13															
45:	221.10	3.25e2	18.18	1.88															
46:	222.11	9.32e1	5.21	0.54															
47:	223.11	2.32e2	12.97	1.34															
48:	224.11	4.58e1	2.56	0.26															
49:	231.07	1.50e2	8.38	0.86															
50:	232.09	7.62e1	4.26	0.44															
51:	233.05	3.05e1	1.71	0.18															
52:	233.09	1.19e2	6.68	0.69															
53:	234.11	2.21e2	12.35	1.27															
54:	235.11	8.77e2	49.03	5.06															
55:	236.11	1.88e2	10.54	1.09															
56:	237.10	1.43e2	7.99	0.82															
57:	238.10	1.13e2	6.34	0.65															
58:	239.10	6.40e1	3.58	0.37															
59:	241.11	2.03e1	1.13	0.12															
60:	245.09	4.15e1	2.32	0.24															
61:	247.07	6.48e1	3.62	0.37															
62:	248.09	4.98e1	2.79	0.29															
63:	249.10	2.65e1	1.48	0.15															
64:	250.11	1.06e2	5.95	0.61															
65:	251.10	6.49e1	3.63	0.37															
66:	252.10	9.93e1	5.55	0.57															
67:	253.08	2.03e1	1.13	0.12															
68:	253.11	4.67e1	2.61	0.27															
69:	261.08	5.06e1	2.83	0.29															
70:	262.10	3.45e1	1.93	0.20															
71:	263.11	9.17e2	51.27	5.29															
72:	264.12	1.57e2	8.78	0.91															
73:	265.10	1.17e2	6.57	0.68															
74:	266.10	1.07e2	6.01	0.62															
75:	267.08	5.07e1	2.83	0.29															
76:	267.13	3.04e1	1.70	0.18															
77:	276.09	2.63e1	1.47	0.15															
78:	277.09	4.46e1	2.49	0.26															
79:	278.10	3.34e1	1.87	0.19															